HAL
open science

# Optimisation médico-économique des stratégies d'utilisation des examens TEP/TDM en imagerie oncologique

Mathieu Gauthé

▶ To cite this version:

Mathieu Gauthé. Optimisation médico-économique des stratégies d'utilisation des examens TEP/TDM en imagerie oncologique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris Cité, 2020. Français. NNT : 2020UNIP7040 . tel-03189398

HAL Id: tel-03189398
https://theses.hal.science/tel-03189398

Submitted on 3 Apr 2021

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Paris

**Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique à Paris : Epidémiologie et Sciences de l'Information Biomédicale**

**ED 393**

***CRESS METHODS -UMR1153 - INSERM***

# Optimisation médico-économique des stratégies d'utilisation des examens TEP/TDM en imagerie oncologique

Par Mathieu GAUTHÉ

Thèse de doctorat de Santé Publique
Spécialité Economie de la Santé

Dirigée par Isabelle DURAND-ZALESKI
Et par Gilles GRATEAU

Présentée et soutenue publiquement le 15 juin 2020

Devant un jury composé de :

Pr Isabelle DURAND-ZALESKI, Université Paris-Est Créteil, Directeur de Thèse

Pr Gilles GRATEAU, Sorbonne Université, Co-directeur de Thèse

Pr Alexandre DE LA TAILLE, Université Paris-Est Créteil, Rapporteur

Dr Lionel PERRIER, Chercheur CNRS – HDR, Université de Lyon, Rapporteur

Pr Pierre VERA, Université de Rouen, Examinateur

Pr Pierre WEINMANN, Université de Paris, Examinateur

Dr Sona BALOGOVA, Comenius University in Bratislava, Examinateur

Except where otherwise noted, this is work licensed under
https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/

# RÉSUMÉ

Optimisation médico-économique des stratégies d'utilisation des examens TEP/TDM en imagerie oncologique

Les machines de tomographie par émission de positons couplées à la tomodensitométrie (TEP/TDM) sont devenues incontournables en oncologie. De nombreuses études ont rapporté les performances des différents médicaments radiopharmaceutiques (MRP) utilisés en TEP/TDM dans de nombreux cancers. Pourtant, l'essor de la TEP/TDM reste régulièrement freiné en France pour des motifs économiques, alors que la différence entre le coût d'une TEP/TDM, comparé à celui d'une autre méthode d'imagerie utilisée en routine pour la même indication, n'est pas si évidente une fois qu'on considère l'impact sur la décision thérapeutique et les dépenses évitées par la révision de diagnostics erronés ou incomplets. Cependant, si tous les examens TEP/TDM sont actuellement remboursés de la même manière quel que soit le MRP utilisé, rendant ainsi leur coût identique de la perspective de l'assurance maladie, leurs coûts de production sont variables pour l'hôpital et constituent un paramètre à intégrer en relation avec la fréquence de l'indication de l'examen.

Nous avons comparé plusieurs stratégies disponibles pour l'imagerie du cancer de la prostate en nous basant sur les données acquises pendant l'étude française multicentrique prospective FLUPROSTIC, qui incluait deux MRP pour l'imagerie TEP: la $^{18}$F-flurocholine (FCH) et le $^{18}$F-fluorure de sodium (FNa), la FCH étant 2 fois plus coûteuse pour l'hôpital que le FNa.

L'analyse de l'impact de chaque stratégie d'imagerie sur la décision thérapeutique, basé l'analyse de questionnaires dédiés complétés par les cliniciens référents, a démontré que la TEP/TDM à la FCH était la modalité d'imagerie ayant le plus grand impact, en particulier pour les patients en situation de première récidive biologique.

La comparaison coût-utilité des stratégies d'imagerie, réalisée de la perspective de l'assurance maladie pour les patients en première récidive biologique de cancer de la prostate sur un horizon temporel « à vie », s'est basée sur un modèle combinant un arbre décisionnel intégrant les performances diagnostiques de l'imagerie et un modèle de Markov simulant l'histoire naturelle du cancer de la prostate. Cette analyse a démontré que la TEP/TDM à la FCH, modalité d'imagerie la plus exacte d'un point de vue diagnostique, avait une probabilité de 100% de chance d'être la stratégie la plus coût-utile pour des seuils de volonté à payer de 3000€ ou 9000€ par année de vie pondérée par la qualité gagnée, si l'interprétation de l'imagerie était faite par des médecins spécialistes locaux ou des experts respectivement. De la perspective de l'hôpital, la baisse de 20% du coût de la FCH entre 2018 et 2019 avait permis de rentabiliser la production d'examens TEP/TDM à la FCH fait pour l'imagerie du cancer de la prostate.

La TEP/TDM augmente l'exactitude diagnostique et impacte sur la décision thérapeutique dans de nombreux cancers. Elle contribue à diminuer les traitements inutiles ainsi que les effets secondaires potentiels qui leur sont associés, à améliorer la qualité de vie des patients et à diminuer les coûts de prise en charge par le système de santé. L'évaluation médico-économique des MRP utilisés en imagerie TEP/TDM en oncologie semble donc indispensable, en plus de celle de leur performances diagnostiques, afin d'en optimiser l'utilisation. En France, cette évaluation devrait se faire des perspectives de l'assurance maladie et de l'hôpital, pour qui le coût de production d'un examen TEP/TDM peut varier sensiblement en fonction du coût du MRP et constituer un frein à son utilisation, même dans une indication fréquente pour laquelle les performances diagnostiques et l'impact sur la décision thérapeutique sont importants.

Mots clefs (MeSH):

Analyse coût-efficacité ; Néoplasmes prostatiques ; Prise de décision clinique ; Tomographie par émission de positon couplée à la tomodensitométrie

# ABSTRACT

Medico-economic optimization of PET/CT scans in oncology imaging

Positron emission tomography coupled with computed tomography (PET/CT) devices are essential pathways in oncology. Many studies have reported the performances of the various radiopharmaceutical drugs (RPD) used for PET/CT imaging in many cancers. The rise of PET/CT remains slowed down in France for economic reasons. However, the difference between the cost of a PET/CT examination, compared to that of another modern imaging routinely used in the same indication, is not so obvious once considered the impact on decision making and the costs avoided by the revision of erroneous or incomplete diagnoses. Nonetheless, if all PET/CT examinations are currently reimbursed in the same way regardless of the RPD used, thus making their cost identical from the health insurance perspective, their production costs for the hospital vary and should be considered according to the frequency of the indication of the examination.

We compared several imaging strategies for prostate cancer imaging by analyzing the data acquired during the French prospective multicenter FLUPROSTIC study, which included two RPD for PET imaging: $^{18}$F-flurocholine (FCH) and $^{18}$F-sodium fluoride (NaF), FCH being twice more costly for the hospital than NaF.

The analysis of the impact of each imaging strategy on decision making, based on dedicated questionnaires completed by the referring clinicians, demonstrated that FCH PET/CT was the imaging modality that had the highest impact, especially for patients presenting with first biochemical recurrence.

The cost-utility analysis, carried out from the health insurance perspective for patients with first biochemical recurrence of prostate cancer over a "lifetime" time horizon, was based on a model

combining a decision tree integrating the diagnostic performances of imaging and a Markov model simulating the natural history of prostate cancer. This analysis demonstrated that FCH PET/CT, the most accurate imaging modality from a diagnostic point of view, had a 100% probability of being the most cost-effective strategy for willingness to pay thresholds of 3,000€ or 9,000€ per quality-adjusted life year gained if the imaging reading was made by local specialists or experts respectively. From the hospital perspective, the 20% drop in the cost of FCH between 2018 and 2019 had made profitable the production of FCH PET/CT examinations for prostate cancer imaging.

PET/CT increases diagnostic accuracy and has an impact on decision making in many cancers. It helps to reduce unnecessary treatments and their potential side effects, to improve the quality of life of patients and to reduce the treatment costs for the health care system. The medico-economic evaluation of RPDs used for PET/CT imaging in oncology, in addition to that of their diagnostic performances, seems essential in order to optimize their use. In France, this evaluation should be made from both perspectives of the health insurance and the hospital. Indeed, the PET/CT production costs can largely vary for the hospital according to the RPD costs and constitute a barrier to its use, even in a frequent indication for which diagnostic performances and impact on decision making are high.

Keywords (MeSH):

Cost-Effectiveness Analysis; Clinical Decision-Making; Positron Emission Tomography Computed Tomography; Prostatic Neoplasms

# Liste des publications en rapport avec ce travail de recherche

**Comparison of $^{18}$F-sodium fluoride PET/CT, $^{18}$F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France**
Gauthé M, Zarca K, Aveline C, Lecouvet F, Balogova S, Cussenot O, Talbot JN, Durand-Zaleski I
BMC Medical Imaging 2020. doi.org/10.1186/s12880-020-00425-y

**$^{68}$Ga-PSMA-11 PET/CT in restaging castration-resistant nonmetastatic prostate cancer: detection rate, impact on patients' disease management and adequacy of impact**
Fourquet A, Aveline C, Cussenot O, Créhange G, Montravers F, Talbot JN, Gauthé M
Sci Rep. 2020. doi: 10.1038/s41598-020-58975-8

**Impact of sodium $^{18}$F-fluoride PET/CT, $^{18}$F-fluorocholine PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI on the management of patients with prostate cancer suspicious for metastasis: a prospective multicentre study**
Gauthé M, Aveline C, Lecouvet F, Michaud L, Rousseau C, Tassart M, Cussenot O, Talbot JN, Durand-Zaleski I
World J Urol. 2018. doi: 10.1007/s00345-018-2547-5

**Diagnostic performance and impact on patient management of $^{68}$Ga-DOTA-TOC PET/CT for detecting osteomalacia-associated tumours**
Paquet M, Gauthé M, Zhang-Yin J, Nataf V, Bélissant O, Orcel P, Roux C, Talbot JN, Montravers F
Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018. doi: 10.1007/s00259-018-3971-x

**TEP/TDM et récidive biologique d'adénocarcinome prostatique : apport du $^{68}$Ga-PSMA-11 lorsque la $^{18}$F-fluorocholine n'est pas contributive**
Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottereau AS, Nataf V, Balogova S, Pontvert D, Lebret T, Guillonneau B, Cussenot O, Talbot JN
Prog Urol. 2017 Jun - Jul;27(8-9):474-481. doi: 10.1016/j.purol.2017.04.004

# REMERCIEMENTS

Au Professeur Isabelle Durand-Zaleski, pour m'avoir guidé tout au long de se travail et m'avoir permis d'acquérir cette nouvelle compétence.

Au Professeur Gilles Grateau, pour vos conseils avisés durant toute la durée de ce travail.

Au Professeur Alexandre de la Taille, pour avoir accepté de rapporter ce travail et pour votre bienveillance.

Au Docteur Lionel Perrier, pour avoir accepté de rapporter ce travail.

Au Professeur Pr Pierre Vera, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Professeur Pr Pierre Weinmann, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

Au Docteur Sona Balogova, pour avoir accepté de faire partie de ce jury.

A toutes les autres personnes qui m'ont aidé et accompagné durant la réalisation de cette Thèse.

# TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION ..... 10

PARTIE 1 : ETUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES RAPPORTANT L'INTÉRÊT DE L'UTILISATION DE LA TEP/TDM EN ONCOLOGIE ..... 12

1.1- Cancer du poumon ..... 12

1.1.1- Caractérisation de nodule pulmonaire ..... 13

1.1.2- Bilan d'extension initial du cancer du poumon ..... 13

1.2- Cancer du sein ..... 15

1.2.1- Bilan d'extension initial du cancer du sein ..... 15

1.2.2- Autres indications dans le cancer du sein ..... 16

1.3- Cancer de la prostate ..... 16

1.3.1- Dépistage du cancer de la prostate ..... 17

1.3.2- Bilan d'extension initial du cancer de la prostate ..... 18

1.3.3- Bilan d'extension de la récidive du cancer de la prostate ..... 19

1.4- Cancer colorectal ..... 20

1.5- Autres cancers ..... 21

PARTIE 2 : PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE ..... 23

2.1- Le protocole FLUPROSTIC ..... 23

2.1.1- Rationnel ..... 23

2.1.2- Population ..... 24

2.1.3- Standard de vérité pour les métastases osseuses ..... 24

2.2- Impact de la TEP/TDM au $^{18}$F-fluoride de sodium, de la TEP/TDM à la $^{18}$F-fluorocholine et de l'IRM corps entier avec séquences de diffusion dans le management des patients ayant un cancer de la prostate suspect d'être métastatique : une étude prospective multicentrique. ..... 26

Résumé des résultats ..... 26

Introduction ..... 28

Materials and methods ..... 29

Results ..... 32

Discussion ..... 35

Conclusions ..... 38

Table 1: Patients characteristics ..... 39

Table 2: Management plans advised by the multidisciplinary panel before and after imaging workup, and impact of the results of whole-body imaging ..... 40

2.3- Comparaison de la TEP/TDM au $^{18}$F-fluoride de sodium, de la TEP/TDM à la $^{18}$F-fluorocholine et de l'IRM corps entier avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses chez les patients en récidive de cancer de la prostate : une étude coût-efficacité française ..... 42

Résumé des résultats ..... 42

Background ... 45
Methods ... 45
Results ... 53
Discussion ... 54
Conclusion ... 58
Figure 1 title: Decision tree combined with the Markov model used for evaluating costs and health-related outcomes ... 59
Figure 2 title: Incremental cost in Euros and effect of imaging strategies on the cost-effectiveness plane 60
Figure 3 title: Tornado plot presenting uncertainties in costs in Euros within plausible ranges of the 95% confidence intervals ... 61
Figure 4 title: Scatter plot showing the uncertainty of the incremental cost-effectiveness ratio in Euros for each imaging modality ... 62
Figure 5 title: Cost-effectiveness acceptability curves in Euros showing the results of probabilistic sensitivity analyses for each imaging modality ... 63
Table 1: Health state annual transition probabilities and utilities used in the model ... 64
Table 2: Annual costs in Euros for non-metastatic and metastatic to bone prostate cancer patients with biochemical recurrence ... 65
Table 3: Characteristics of included prostate cancer patients with biochemical recurrence ... 66
Table 4: Performances of imaging in detecting bone metastases of prostate cancer patients with first biochemical recurrence (patient-base analysis) ... 67
Table 5: Efficiency frontier and summary of cost-effectiveness results ... 68
Additional file 1: FLUPROSTIC study design ... 69
Additional file 2: Imaging protocols ... 72
Additional file 3: Detailed treatment costs used in the model in Euros ... 74
Additional file 4: Detailed real production costs in Euros per imaging modality ... 75
PARTIE 3: SYNTHÈSE DES RÉSULTATS ... 76
3.1- Evaluation médico-économique des médicaments radiopharmaceutiques ... 76
3.2- Evaluation médico-économique de l'imagerie TEP/TDM du cancer de la prostate ... 77
3.2.1- Médicaments radiopharmaceutiques disponibles pour l'imagerie TEP/TDM ... 77
3.2.2- Imagerie TEP/TDM du cancer de la prostate et décision thérapeutique ... 80
3.2.3- Comparaison coût-utilité des stratégies TEP/TDM dans le cancer de la prostate ... 81
3.3- Optimisation médico-économique des examens TEP/TDM en oncologie ... 84
CONCLUSION ... 87
PERSPECTIVES ... 89
BIBLIOGRAPHIE ... 90

# INTRODUCTION

L'évaluation économique en santé implique l'acquisition et l'analyse d'un nombre important de données de nature différente et provenant de sources multiples. Elle est donc par conséquent une démarche pluridisciplinaire faisant intervenir des experts de plusieurs domaines (cliniciens, médecins de santé publique, économistes…) afin de permettre une prise de décision pertinente par les pouvoirs publiques, basée sur l'efficience d'une intervention de santé définie et le calcul de son ratio différentiel coût-résultat (RDCR ou ICER en anglais). Cette intervention de santé est définie par toute activité diagnostique, thérapeutique, préventive, etc…, visant à préserver ou à améliorer la santé d'une population.

Les machines de tomographie par émission de positons (TEP ou PET en anglais), plus récemment couplées à la tomodensitométrie (TEP/TDM ou PET/CT en anglais), associent l'imagerie moléculaire et métabolique de la TEP et la résolution anatomique du scanner TDM pour préciser l'extension des maladies, en particulier dans l'imagerie oncologique.

Un examen TEP/TDM nécessite l'utilisation d'un radiotraceur, ou médicament radiopharmaceutique (MRP), molécule vectrice spécifique d'un organe, d'une fonction ou d'une pathologie, marquée avec un radionucléide émetteur de positon, le plus souvent du fluor-18 ($^{18}F$) ou du gallium-68 ($^{68}Ga$), permettant sa détection par la machine et ainsi la reconstruction des images. Le choix de ce MRP est guidé par l'organe/la fonction/la pathologie qu'on souhaite explorer, et les performances de l'examen TEP/TDM dépendront en grande partie de l'optimisation du choix du MRP à utiliser, mais aussi de la disponibilité du MRP voire de la machine TEP/TDM.

À ce jour, en France, l'essor de la TEP/TDM est régulièrement freiné pour des motifs économiques et tous les examens TEP sont actuellement remboursés de la même manière par l'assurance maladie quel que soit le MRP utilisé. Ainsi, si leur remboursement est le même de

la perspective de l'assurance maladie, leur coût de production est variable de la perspective de l'hôpital et constituera un paramètre supplémentaire à intégrer, en relation avec la fréquence de l'indication à évaluer par TEP.

Pourtant, la différence entre le coût d'une TEP/TDM, quel que soit le MRP utilisé, comparé à celui d'une autre méthode d'imagerie moderne utilisée en routine pour la même indication clinique, n'est pas si évidente une fois qu'on considère l'impact sur la prise en charge des patients et les dépenses qu'elle permet d'éviter en conduisant à réviser des diagnostics erronés ou incomplets. La réalisation d'études coût-efficacité ou coût-utilité afin d'améliorer le développement des médicaments, dont les MRP font partis, est recommandée depuis 2013 par l'Agence Européenne de Médecine (EMA en anglais) (22). La nécessité d'initier et de développer des évaluations médico-économiques de l'utilisation des différents MRP utilisés en TEP en France devient donc plus qu'évidente, en particulier en oncologie, afin d'en optimiser leur stratégie d'utilisation et de favoriser leur accès à tous le centres.

# PARTIE 1 : ETUDES MÉDICO-ÉCONOMIQUES RAPPORTANT L'INTÉRÊT DE L'UTILISATION DE LA TEP/TDM EN ONCOLOGIE

Depuis leur introduction en routine clinique au début des années 2000, les machines TEP/TDM sont devenues un outil diagnostique et d'aide à la décision thérapeutique majeur en oncologie. De très nombreuses études publiées depuis ont rapporté les performances supérieures des différents MRP utilisés en TEP ou TEP/TDM, le $^{18}$F-fluorodésoxyglucose (FDG) en tête, dans de nombreux cancers et comparativement aux autres méthodes d'imagerie.

En augmentant l'exactitude diagnostique du bilan d'extension des cancers et en impactant sur la décision thérapeutique, les examens TEP/TDM contribuent ainsi probablement à diminuer les traitements inutiles et les effets secondaires potentiels qui leurs sont associés, à améliorer la qualité de vie des patients, et à diminuer les coûts de prise en charge par les différents systèmes de santé. Pourtant, alors que leur réalisation complémentaire est recommandée en conclusion de plusieurs articles pour conforter leurs résultats sur les performances (17,66,77,90,103), les évaluations coût-efficacité ou coût-utilité portant sur l'utilisation de la TEP/TDM en oncologie sont encore peu nombreuses, en particulier pour les cancers les plus fréquents. De plus, toutes ne simulent pas les résultats sur un horizon temporel (durée considérée suffisante par l'investigateur pour capturer les coûts et conséquences étudiés) à vie, alors qu'un mauvais diagnostic en oncologie peut se répercuter à très long terme.

## 1.1- Cancer du poumon

Avec un peu plus de 46 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2018, le cancer du poumon est le 4$^{ème}$ cancer le plus fréquent en France (2$^{ème}$ chez l'homme et 3$^{ème}$ chez la femme) (50). Il reste de loin la première cause de mortalité par cancer (1$^{er}$ chez l'homme et 2$^{ème}$ chez la femme), avec une survie nette standardisée à 5 ans de 17% (en 2005-2010) (50). C'est le cancer pour

lequel il existe le plus d'études évaluant le bénéfice médico-économique de la TEP ou de la TEP/TDM, concernant essentiellement l'utilisation du FDG pour la caractérisation de nodule pulmonaire suspect et pour le bilan d'extension initial.

### 1.1.1- Caractérisation de nodule pulmonaire

Une première étude publiée en 1998 a rapporté que l'ajout d'une TEP au FDG à la TDM dans les procédures de caractérisation de nodules pulmonaires suspects d'êtres tumoraux permettait des gains allant jusqu'à 10 600$ et 54 000$ par année de vie gagnée chez les patients fumeurs ou avec une lésion pulmonaire suspecte en TDM respectivement, sur un horizon temporel « à vie » (33).

Une seconde étude a retrouvé que la réalisation d'une TEP au FDG pour caractériser un nodule pulmonaire isolé présentait, comparativement à une attitude de surveillance, un RDCR de 3218€ par année de vie gagnée, et était la stratégie la plus coût-efficiente comparativement à une chirurgie exploratoire ou une ponction-biopsie transthoracique, sur un horizon temporel « à vie » (20).

De même, il a été démontré que la réalisation d'une combinaison TDM + TEP au FDG dans cette indication, comparativement à une attitude de surveillance, conduisait à des RDCR allant de 1159€ à 48 350€ en fonction du risque de malignité du nodule pulmonaire, pour un gain de survie allant jusqu'à 1,1 année (63).

### 1.1.2- Bilan d'extension initial du cancer du poumon

Le bilan d'extension des cancers du poumon au moyen d'une TEP/TDM au FDG a été la première grande utilisation de la TEP en oncologie, intégrée dans les standards en France dès 2008. Les performances diagnostiques de la TEP/TDM au FDG dans cette indication sont par ailleurs mondialement reconnues (52).

Une étude rétrospective coût-efficacité, portant sur 51 374 patients avec un diagnostic récent de cancer du poumon non à petites cellules, a démontré que la réalisation d'un bilan d'extension par TEP au FDG, comparativement à un bilan d'extension non clairement défini mais ne comprenant pas une TEP au FDG, entrainait une diminution des traitements à visée curative (25% vs 29% de chirurgies et 43% vs 49% de radiothérapie) et donc une diminution des coûts d'hospitalisation liés à ces traitements (26 900 vs 28 900$) (21). D'un autre côté, les auteurs ont décrit une augmentation du nombre de traitements par chimiothérapie (40% vs 25%) et une augmentation significative des coûts totaux (52 200$ vs 47 300$ ; p<0.001) (21). On remarquera que dans cette étude, l'horizon temporel n'était pas clairement défini, supposé de 1 an, empêchant d'apprécier les conséquences économiques à long terme. Par ailleurs, aucun RDCR n'avait été calculé.

Une seconde étude coût-efficacité portant sur une cohorte de 189 patients présentant un diagnostic récent de cancer du poumon non à petites cellules a rapporté que l'utilisation systématique d'une TEP/TDM au FDG en plus de l'imagerie standard (TDM) pour le bilan d'extension initial permettait de diminuer le nombre de thoracotomies inutiles (96). Dans cette étude, le RDCR moyen de la stratégie TEP/TDM au FDG en plus de l'imagerie standard était de 19 314€ par thoracotomie inutile évitée, cette stratégie d'imagerie étant coût-efficiente à 90% pour une volonté à payer (montant maximal qu'un décideur pense que le service vaut) de 50 000€ par thoracotomie inutile évitée (96). Ici encore, l'horizon temporel de l'étude était flou et les conséquences à long termes des stratégies évaluées non étudiées.

Plus récemment, une étude intégrant plusieurs horizons temporels allant jusqu'à 30 ans grâce à une simulation par arbre décisionnel et modèle de Markov, a démontré que l'utilisation d'une TEP/TDM au FDG, comparée à celle d'un TDM thoracique pour le bilan d'extension préopératoire du cancer non à petites cellules, permettait un gain de survie de 2.4 ans (sur un horizon temporel de 30 ans), ce qui représentait un RDCR de 1430$ par année de vie gagnée

(110). Dans cette étude la stratégie TEP/TDM au FDG était coût-efficiente à 100% pour une volonté à payer de 3000$ par année de vie gagnée (92).

## 1.2- Cancer du sein

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme (un peu plus de 58 000 nouveaux cas en 2018 en France) et est également la première cause de décès par cancer (14% des décès féminins par cancer), avec toutefois une survie nette à 5 ans de 87% (50).

### 1.2.1- Bilan d'extension initial du cancer du sein

Il n'existe à ce jour quasiment aucune étude médico-économique sur la TEP ou la TEP/TDM pour ce cancer, alors que son utilisation dans le bilan d'extension des tumeurs cT3-T4 ou cN+, ou après chirurgie confirmant un envahissement ganglionnaire, fait partie des options recommandées en France depuis 2012 (52). Deux études datant de 2005 et 2011 ont évalué l'aspect coût-efficacité de l'utilisation de la TEP au FDG dans le bilan d'extension initial du cancer du sein (70,93).

La plus ancienne a rapporté que l'ajout d'une TEP au FDG dans le bilan d'extension du cancer du sein résultait d'un gain par patient exploré par TEP de 695$, pour une augmentation de la survie de 7.4 jours (93). L'horizon temporel dans cette étude était malheureusement limité, s'arrêtant à la fin de la séquence de traitement initial, d'où les faibles gains en coût et survie décrits (93).

La seconde étude a rapporté que l'utilisation de la TEP (supposée au FDG au vu de la référence de littérature utilisée dans le modèle pour les performances de l'imagerie) pour la stadification ganglionnaire des cancers du seins non métastatiques était plus coût-utile que la procédure du ganglion sentinelle, sur un horizon temporel à vie (70). Dans cette étude, le remplacement de la procédure du ganglion sentinelle par une TEP entrainait un modeste gain d'années de vie

pondérée par la qualité (QALY en anglais) de 0.007, pour un bénéfice net de 942£, 1014£ et 1085£ par QALY gagné, pour des seuils de volonté à payer de 10 000£, 20 000£ et 30 000£ par QALY gagné respectivement (70). On remarquera cependant que dans cette étude, l'ajout d'une TEP préalable à une procédure de ganglion sentinelle entrainait un gain de 0.006 QALYs mais une perte de 577£, 520£ et 464£ respectivement pour les mêmes seuils de volontés à payer décrit précédemment (70). Les résultats de cette analyse sont toutefois, comme le précise les auteurs, à interpréter avec précaution dans la mesure où la référence de la littérature utilisée pour extraire les performances de la TEP était récente à l'époque et plus que discutable.

### 1.2.2- Autres indications dans le cancer du sein

Une étude publiée en 2018 a rapporté des RDCR variants de 71 000 à 80 000€ par année de vie gagnée pour l'utilisation de la combinaison TEP/TDM à la $^{18}$F-fluoro-17β-estradiol (FES) et au trastuzumab marqué au zirconium-89 en comparaison à l'utilisation de l'histologie pour la sélection des patientes avec un cancer du sein métastatique avant mise en route des traitements ciblés correspondants aux traceurs TEP évalués (58). Bien qu'intéressants, ces résultats sont à interpréter dans les limites d'un horizon temporel court (moins de 5 ans) (58), et restent dans tous les cas anecdotiques en France, dans la mesure où aucun des deux traceurs évalués n'est disponible en routine clinique.

## 1.3- Cancer de la prostate

En France en 2018, le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme, chez qui il représente 28% des cas incidents de cancer, soit un peu plus de 50 000 nouveaux cas diagnostiqués par an (50). Avec environ 8000 décès en 2017, le cancer de la prostate reste également au 3$^{ème}$ rang des décès par cancer chez l'homme, bien que sa survie nette à 5 ans soit de plus de 90% (50). Plusieurs MRP sont actuellement recommandés pour l'exploration du

cancer de la prostate, mais leur disponibilité en routine clinique est plus récente que le FDG. En effet, si les premières autorisations de mise sur le marché (AMM) pour le FDG datent de la fin des années 90 (1998-1999), celles pour le $^{18}$F-fluorure de sodium (FNa), la $^{18}$F-fluorocholine (FCH) et $^{18}$F-fluciclovine datent de 2008 et 2010 et 2016 respectivement, aucun ligand de l'antigène membranaire spécifique de la prostate (PSMA) n'ayant à ce jour d'AMM. En conséquence, peu d'études médico-économiques les concernant ont été publiées, même si leur nombre a augmenté ces dernières années. On remarquera par ailleurs que les recommandations des sociétés savantes concernant l'utilisation de ces MRP dans le cancer de la prostate sont basées quasi-uniquement sur des évaluations de la TEP/TDM à la $^{11}$C-Choline et non pas de la FCH, seule disponible en routine en France et dans la plupart des pays européens.

### 1.3.1- Dépistage du cancer de la prostate

Aucun MRP n'est actuellement recommandé pour le dépistage du cancer de la prostate. Une étude récente a toutefois rapporté que comparativement à l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) multiparamétrique seule, l'utilisation d'une TEP/IRM à la FCH, incluant une IRM multiparamétrique, pour la détection des cancers de la prostate avec un score de la Société International de Pathologie Urologique (ISUP en anglais) supérieur ou égal à 2 (score de Gleason 3+4) permettait de réduire le nombre de biopsies prostatiques inutiles de 35% (8). Dans cette étude, sur un horizon temporel « à vie », le RDCR de la stratégie TEP/IRM multiparamétrique à la FCH, en plus de l'utilisation du score de Likert pour caractériser les lésions prostatiques, était la stratégie la plus coût-utile avec un RDCR de 36 933$ par QALY gagné comparativement à l'absence de dépistage (8).

### 1.3.2- Bilan d'extension initial du cancer de la prostate

Plusieurs MRP utilisés en TEP sont désormais mentionnés dans les recommandations de l'Association Européenne d'Urologie (EAU), du National Comprehensive Cancer Network (NCCN) et de l'Association Française d'Urologie (AFU) pour le bilan d'extension initial du cancer de la prostate. Ainsi, l'EAU recommande de considérer la TEP/TDM à la choline (sans préciser le radionucléide utilisé pour marquer la choline) parmi plusieurs options, chez les patients à risque intermédiaire selon la classification de D'Amico avec un score ISUP d'au moins 3, et chez les patients à haut risque selon la classification de D'Amico (24). De son côté, le NCCN ne recommande le recours à une TEP/TDM ou TEP/IRM au FNa, à la $^{11}$C-choline ou à la $^{18}$F-fluciclovine, pour le bilan osseux des patients à risque intermédiaire avec un stade clinique T2 et une concentration sérique de l'antigène spécifique de la prostate (PSA) supérieure à 10 ng/ml, et chez les patients à haut et très haut risque, uniquement en cas de scintigraphie osseuse aux résultats ambigus (72). Les recommandations de l'Association Française d'Urologie (AFU) sont globalement comparables à celle de l'EAU (4).

Une première étude a rapporté que l'utilisation d'une TEP/TDM à la FCH était dominée par la réalisation curage ganglionnaire pour la stadification ganglionnaire des patients à risque intermédiaire et à haut-risque (39). Dans cette analyse coût-efficacité ayant un horizon temporel faible (supposé de 2 ans mais non clairement mentionné dans l'article), la TEP/TDM à la FCH s'est révélée plus coûteuse de 1841$ par patient, pour une perte de 1.04 QALYs comparativement au curage ganglionnaire (39).

Une seconde étude plus récente a évalué l'intérêt coût-efficacité avec un horizon temporel « à vie » d'une stadification ganglionnaire par TEP/TDM au ligand du PSMA marqué au gallium-68, comparativement à un curage ganglionnaire étendu pour la stadification initiale des patients présentant un cancer de la prostate à risque intermédiaire et à haut-risque (87). Les auteurs ont rapporté que la stratégie TEP/TDM au ligand du PSMA, comparativement à un curage

ganglionnaire étendu avec une exactitude diagnostique théorique de 100%, était moins coûteuse de 3047€ par patient pour une perte de 0.07 QALYs, le RDCR étant de 45 854€ par QALY gagné (87). Dans cette étude, la TEP/TDM au ligand du PSMA devenait plus coût-utile que le curage ganglionnaire étendu pour une sensibilité de celui-ci inférieure ou égale à 60% (87).

### 1.3.3- Bilan d'extension de la récidive du cancer de la prostate

Entre 27% et 53% des patients traités de manière curative par chirurgie ou radiothérapie externe pour cancer de la prostate présenteront une récidive biologique (24). L'intérêt des modalités d'imagerie dans le bilan d'extension de la récidive biologique du cancer de la prostate est en conséquent la situation clinique la plus étudiée. En situation de récidive après prostatectomie totale, L'EAU recommande de faire un TEP/TDM au ligand du PSMA, sans préciser le ligand, si la concentration sérique du PSA est supérieure à 0.2 ng/ml, ou un TEP/TDM à la $^{18}$F-fluciclovine ou à la choline (sans préciser le radionucléide marquant la choline) si la concentration sérique du PSA est supérieure ou égale à 1 ng/ml (24). Dans tous les cas il est recommandé de demander ces imageries si les résultats attendus sont susceptibles d'influencer la décision thérapeutique (24). En cas de récidive après radiothérapie, l'EAU recommande un bilan d'extension par TEP/TDM (ligand du PSMA, $^{18}$F-fluciclovine ou choline) en cas de projet thérapeutique curatif (24). Le NCCN recommande un bilan d'extension par TEP/TDM ou TEP/IRM ($^{11}$C-choline ou $^{18}$F-fluciclovine) en cas de récidive du cancer de la prostate dans tous les cas après prostatectomie totale, et uniquement en cas de projet curatif après radiothérapie (72). Dans cette situation clinique également, les recommandations de l'AFU sont globalement comparables à celle de l'EAU (4).

La première étude concernant la TEP dans cette indication, publiée en 2014, a rapporté que l'utilisation d'une « imagerie fonctionnelle moderne » dans le bilan d'extension de la récidive biologique du cancer de la prostate, probablement la TEP/TDM à la $^{18}$F-fluciclovine qui n'est

toutefois mentionnée qu'une seule fois dans la partie « matériel et méthode » de l'article, comparativement au bilan standard (une combinaison mal définie de TDM, IRM et scintigraphie osseuse), permettait un gain de 1.83 QALYs et présentait un RDCR de 8516 $ par QALY gagné sur un horizon temporel « à vie » (9). Dans cette étude les sensibilité et spécificité utilisés pour « l'imagerie fonctionnelle moderne » (75% et 90% respectivement), fourni par un industriel, étaient discutables (9).

Une seconde étude plus récente a rapporté que l'utilisation de la TEP/IRM au ligand du PSMA marqué au gallium-68 était plus coût-efficiente que la combinaison IRM (supposé pelvienne) + scintigraphie osseuse dans le bilan de la récidive biologique du cancer de la prostate, avec un RDCR de 76 531$ par année de vie gagnée sur un horizon temporel de 10 ans (41).

Actuellement en cours, l'essai LOCATE tentera d'évaluer en objectif secondaire l'intérêt médico-économique de l'IRM « corps entier » dans le bilan d'extension de la récidive du cancer de la prostate, en comparaison avec l'imagerie dite conventionnelle, définie de manière hétérogène comme TDM + scintigraphie osseuse ou TEP/TDM à la FCH (1).

Enfin, un des articles de ce travail de Thèse, publié en 2020 et présenté plus loin dans le manuscrit, rapporte une étude coût-utilité sur l'utilisation de la TEP/TDM au FNa et à la FCH dans la récidive biologique du cancer de la prostate (38).

## 1.4- Cancer colorectal

Le cancer colorectal est en France, en 2018, le 3ème cancer le plus fréquent chez l'homme et le 2ème chez la femme (50). Bien qu'en diminution et avec une survie nette à 5 ans de 63% en 2015, il représente 12% de la mortalité par cancer, soit la 2ème cause de décès par cancer (3ème chez la femme) (50). Les quelques études médico-économiques sur l'utilisation de la TEP/TDM dans le cancer colorectal évaluent presque toutes l'intérêt du FDG pour la sélection avant résection chirurgicale des patients présentant des métastases opérables.

Un premier travail a ainsi démontré que la combinaison TDM + TEP au FDG dans le bilan d'extension de la récidive du cancer colorectal, définie comme une élévation de l'antigène carcino-embryonnaire après résection chirurgicale, était plus coût-efficiente que la TDM seule, en particulier quand elle permettait de sélectionner les patients candidats à une résection de métastase hépatique (80). Dans cette étude, le RDCR de cette stratégie était de 16 437$ par année de vie gagnée, sur un horizon temporel imprécis (80).

Cet intérêt coût-efficacité de l'association TDM + TEP au FDG comparativement au TDM seul en situation de stadification initiale du cancer colorectal, en particulier chez les patients avec des métastases hépatiques synchrones, a été confirmé en 2005 (64). Sur un horizon temporel court (mais non clairement précisé), la stratégie d'utilisation de TDM + TEP au FDG dominait celle d'utilisation d'une TDM seule avec un gain de 17 064€ et de 1.88 années de vie (64).

Enfin, une troisième étude publiée en 2010 a rapporté que l'ajout d'une TEP au FDG à l'imagerie conventionnelle standard (TDM) dans le bilan d'extension de la récidive oligo-métastatique hépatique (jusqu'à 4 lésions hépatiques, +/- 2 lésions métastatiques pulmonaires résécables) du cancer colorectal, permettait un gain de 11 060€ et 0.10 QALYs sur un horizon temporel de 3 ans (108).

## 1.5- Autres cancers

Plusieurs études médico-économiques ont évalué la TEP/TDM au FDG dans les cancers de la tête et du cou. Parmi les plus récentes, l'étude PET-NECK a évalué l'intérêt coût-utilité de la surveillance après radio-chimiothérapie par TEP/TDM au FDG du statut ganglionnaire loco-régional des patients présentant un carcinome épidermoïde de la tête et du cou avec atteinte ganglionnaire locorégionale initiale (N2 ou N3), en comparaison avec un curage ganglionnaire systématique, sur un horizon temporel « à vie » (69,94). Dans cette étude, la stratégie de surveillance par TEP/TDM au FDG était constamment dominante, avec un gain de 1485£ et de

0.13 QALYs comparativement au curage ganglionnaire, déclenché le cas échéant uniquement en cas d'examen TEP/TDM positif au niveau ganglionnaire cervical (69,94).

Quelques autres néoplasies ont bénéficié de rares études médico-économiques évaluant l'intérêt de l'utilisation de la TEP/TDM, majoritairement au FDG, dans leur stratégie thérapeutique. Nous citerons de manière non exhaustive les lymphomes (13,57), les sarcomes des tissus mous (6,84), le cancer de l'ovaire (67), le mélanome (59) et le cancer de l'œsophage (107).

Nous remarquerons enfin que plusieurs études publiées, certaines dans de bonnes revues, présentent des résultats étiquetés coût-efficacité qui ne sont en réalité qu'une présentation de résultats de coûts sans réelle méthodologie médico-économique, devant être considérés avec esprit critique (68,88,89,99).

# PARTIE 2 : PRÉSENTATION DES RÉSULTATS DE LA RECHERCHE

## 2.1- Le protocole FLUPROSTIC

### 2.1.1- Rationnel

La FCH est un MRP plus performant que le FDG, traceur de référence actuellement le plus utilisé en TEP clinique oncologique, en particulier pour le bilan d'extension initial ou de la récidive du cancer de la prostate. La FCH est également plus performante que le FNa pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Cependant, la FCH est aussi plus chère à l'achat pour l'hôpital que le FDG ou le FNa, alors que son remboursement par l'assurance maladie est identique. La place respective de la FCH et du FNa dans la stratégie thérapeutique du cancer de la prostate reste donc à définir.

C'est pour tenter de répondre à cette question qu'a été proposée l'étude FLUPROSTIC, « Place de la TEP/TDM au fluor-18 et de l'IRM de diffusion « corps entier » dans la détection des premières métastases osseuses du cancer de la prostate », étude française multicentrique prospective ouverte aux inclusions entre décembre 2011 et août 2014. Ce protocole de recherche a été réalisé dans le cadre du programme « Soutien au Thérapies Innovantes et Coûteuses » (STIC), désormais appelé Programme de Recherche Médico-Economique (PRME), sur des fonds accordés par le Ministère des Solidarité et de la Santé (STIC 2009 – P090105) et promu par l'Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (NCT01501630). L'objectif médical principal était de comparer prospectivement les performances diagnostiques de la TEP/TDM au FNa, la TEP/TDM à la FCH et de l'IRM du « corps entier » avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate. Les objectifs médico-économiques étaient une comparaison de leurs impacts respectifs sur la décision thérapeutique dans des conditions de « vie réelle » et une comparaison coût-efficacité des différentes stratégies d'imagerie.

### 2.1.2- Population

Les patients avec un diagnostic de cancer de la prostate prouvé histologiquement, suspects d'êtres métastatiques au niveau de l'os, étaient éligibles. Ils pouvaient être en situation de bilan d'extension initial, de récidive biologique, ou de résistance à la castration. Les critères de suspicion de métastases osseuses étaient un score histopronostic de Gleason supérieur à 8, un stade initial T3b ou supérieur, une durée de survie sans récidive biologique inférieure à 3 ans après traitement initial curatif, un temps de doublement de la concentration sérique du PSA inférieur à 3 mois. Après obtention du consentement éclairé signé, les patients étaient programmés pour passer les trois modalités d'imagerie étudiées dans un ordre randomisé, en plus du bilan standard du cancer de la prostate recommandé selon la situation clinique, dans un délai maximal de 1 mois sans modification thérapeutique dans cet intervalle.

Cinq centres ont participé au recrutement des patients et l'imagerie a été réalisée dans deux centres spécialisés en imagerie oncologique (l'hôpital Tenon à Paris et l'institut de cancérologie de l'ouest René Gauducheau à St-Herblain).

Après avoir complété le bilan d'imagerie, chaque patient a été traité et suivi par son clinicien référent en fonction des recommandations en vigueur de l'Association Française d'Urologie. La durée minimale du suivi devait être de 6 mois pour établir le standard de vérité pour les performances de l'imagerie, et de 12 mois pour l'analyse médico-économique afin d'obtenir les coûts de traitements réels.

### 2.1.3- Standard de vérité pour les métastases osseuses

La présence de lésions osseuses a été quottée selon plusieurs régions et résumée dans une approche par-patient (présence ou absence d'atteinte osseuse). La réalité de l'atteinte osseuse a été déterminée par un panel de spécialistes (un urologue, un radiothérapeute, un radiologue et un médecin nucléaire) n'ayant pas participé à l'essai FLUPROSTIC, tous avec au moins 10 ans

d’expérience dans le cancer de la prostate. Le standard de vérité a été réalisé pour chaque patient après évaluation de l’ensemble des éléments cliniques, biologiques, histologiques et d’imagerie disponibles dans le suivi clinique. Les vrais positifs de l’imagerie étaient définis en premier lieu sur la concordance des 3 modalités du protocole, et en cas de discordance, sur les éléments clinico-biologiques de suivi, en particulier la réponse du PSA à des traitements ciblés à visée curative (baisse du PSA d’au moins 50% comparativement à la valeur de base), en excluant les traitements de déprivation androgénique. Les vrais négatifs de l’imagerie étaient définis par une absence d’évolutivité osseuse à 6 mois sur l’ensemble des données de suivi disponible.

## 2.2- Impact de la TEP/TDM au $^{18}$F-fluoride de sodium, de la TEP/TDM à la $^{18}$F-fluorocholine et de l'IRM corps entier avec séquences de diffusion dans le management des patients ayant un cancer de la prostate suspect d'être métastatique : une étude prospective multicentrique.

**Impact of sodium $^{18}$F-fluoride PET/CT, $^{18}$F-fluorocholine PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI on the management of patients with prostate cancer suspicious for metastasis: a prospective multicentre study**

World J Urol. 2019 Aug;37(8):1587-1595. Doi: 10.1007/s00345-018-2547-5.

### Résumé des résultats

Disposer d'examens d'imagerie performants dans une indication est important, mais il est essentiel que ceux-ci aient également un impact sur la décision thérapeutique. En effet, un examen qui identifierait la maladie avec une exactitude diagnostique de 100%, mais qui ne conduirait pas à une modification de la prise en charge, n'aurait pas un grand intérêt. La TEP/TDM au FNa, la TEP/TDM à la FCH et l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion sont trois techniques d'imagerie modernes disponibles pour la stadification initiale, le bilan d'extension de la récidive, ou le bilan d'extension en situation de résistance à la castration des patients avec un cancer de la prostate. Dans ce premier article nous avons comparé l'impact sur la décision thérapeutique de ces trois imageries, réalisées dans le cadre du protocole FLUPROSTIC. Pour ce faire, un premier questionnaire dédié à l'évaluation de l'impact de l'imagerie a été rempli par les cliniciens référent lors de l'examen du dossier du patient au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire se déroulant avant le bilan d'imagerie. Un second questionnaire dédié a ensuite été complété au cours de la réunion de concertation pluridisciplinaire se déroulant juste après le bilan d'imagerie. Pour chaque patient, les cliniciens ont indiqué la stratégie thérapeutique avant et après le bilan d'imagerie FLUPROSTIC, en cas

de changement de stratégie, si l'imagerie y avait contribué et le cas échéant en raison des résultats de quelle(s) technique(s).

Sur les 101 patients évaluables ayant bénéficié des trois techniques d'imagerie, 27 étaient en stadification initiale, 59 en première récidive biologique et 15 en début de résistance à la castration. Au total, la stratégie thérapeutique a été changée dans 52% des cas, 29% en raison des résultats du bilan d'imagerie FLUPROSTIC. La TEP/TDM à la FCH avait contribué à ce changement dans 28% des cas, contre 9% et 6% pour l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion et la TEP/TDM au FNa respectivement, différence statistiquement significative. Cet impact de l'imagerie sur la décision thérapeutique était même de 41% chez les patients en situation de première récidive biologique, dont 39% pour la TEP/TDM à la FCH versus 10% et 4% pour l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion et la TEP/TDM au FNa respectivement, différence statistiquement significative. Les décisions de traitements par déprivation androgénique étaient les principales impactées par les résultats de du bilan d'imagerie FLUPROSTIC. Ainsi, à la suite des résultats de l'imagerie, un traitement de déprivation androgénique était déclenché dans 10% des cas à la place de traitements ciblés à visée curative chez des patients polymétastatiques, et était annulé dans 7% des cas en faveur d'une surveillance simple ou de traitements ciblées à visée curative chez des patients non métastatiques ou oligo-métastatiques. Les traitements entrepris après le bilan d'imagerie FLUPROSTIC ont été jugés pertinents dans 98% des cas, qu'ils aient ou non été impactés par les résultats de l'imagerie.

La TEP/TDM à la FCH est donc la modalité d'imagerie ayant le plus grand impact sur la décision thérapeutique des patients avec un cancer de la prostate, en particulier chez les patients en situation de première récidive biologique.

## Introduction

In patients with prostate cancer (PCa) suspicious for distant metastasis, imaging of the whole-body (at least head, neck, torso and the proximal part of the limbs) is used to guide the therapeutic strategy. Sodium $^{18}$F-fluoride (NaF) positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), $^{18}$F-fluorocholine (FCH) PET/CT and diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging (DW-MRI) are recent whole-body imaging modalities (WBI) proposed in this aim. NaF-PET/CT is currently recommended for staging high-risk PCa by the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (76) as the skeleton is the preferential site of metastasis and is the single one in approximately 62% of PCa (54). However, bone dedicated NaF-PET/CT almost always fails in detecting extra-osseous metastases. PET/CT with $^{11}$C-choline, another choline-based radiotracer similar to FCH in diagnostic performance (28), is recommended for localization of recurrent PCa by the NCCN and the European Association of Urology (EAU) (75,76). DW-MRI has not been evaluated by medical agencies since no contrast medium is involved, and it is not yet recommended by clinical guidelines, although its effectiveness has been assessed (91).

The diagnostic performance of WBIs is an important characteristic (7,11,45,53,60,74,91,101), but their impact on patient management in the real world better reflects their operational value, as recommended by the European Medicine Agency (EMA) (25). As a direct comparison was lacking, we compared the rate of change in PCa management induced by those three WBIs performed in the same patients, based on a prospective survey of the decisions taken during multidisciplinary meetings and on follow-up data. In accordance with the EMA guidelines (25), we also checked the adequacy of the patients' management, and the consequence of the changes on progression-free survival (PFS) reflecting patients' outcomes.

## Materials and methods

### Population

Patients with histologically proven PCa and without a known history of metastases were eligible for the French multicentre study "FLUPROSTIC" (NCT01501630) aiming to compare the utility of NaF-PET/CT, FCH-PET/CT and DW-MRI for detecting unknown PCa metastasis. Inclusion was offered to any PCa patient suspicious for distant metastasis referred by their clinician in any of the following settings: initial staging, biochemical recurrence (BCR) without ongoing androgen-deprivation therapy (ADT), biochemical recurrence during ADT, corresponding to castration-resistant prostate cancer (CRPC). Patients were considered at risk of developing metastases if they were presenting any of the following situations: Gleason score 8–10, time to BCR less than 3 years, stage T3b or higher, or a PSA doubling time less than 3 months (for BCR and CRPC) (18,104,111). Patients presenting suspicious bone pain were also considered.

BCR was diagnosed after surgery, radiotherapy or alternative local treatment options with curative intent according to current recommendation for BCR and CRPC patients, respectively (16). In addition to the standard PCa workup, patients underwent those three WBIs within less than a month without any therapeutic intervention during this period of time. Exclusion criteria were other progressive neoplasias, therapy change during the imaging workup, WBI workup not completed within 1 month, and contra-indications to any of the imaging modalities.

Five centres recruited patients. WBI was performed in two centres that specialised in cancer imaging (Hôpital Tenon, Paris and ICO René Gauducheau, St-Herblain).

Imaging protocols

*PET/CT*

Two PET/CT devices were used: GEMINI TF16 (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) in Hôpital Tenon and Biograph mCT (Siemens, Erlangen, Germany) in St-Herblain. For FCH-PET, dynamic images were acquired on the pelvis immediately after FCH injection of 2–3 MBq/kg of body mass (8 one-minute images); 15 min after injection, this step was followed by a "whole-body" acquisition from vertex to mid-thigh. For NaF-PET, a whole-body acquisition from vertex to toes was performed 60 min after NaF injection of 3–4 MBq/kg of body mass.

Low-dose CT without contrast-enhancement was performed prior to PET acquisition (120 kVp, 80 mA.s, slice thickness 2.5 mm, pitch 0.813, rotation time 0.5 s, FOV 600 mm) for attenuation correction and anatomic land-marking. Duration of the PET images acquisition was 2 min per bed position.

*MRI*

Two MRI devices were used: 1.5 T Sonata MR (Siemens, Erlangen, Germany) in Hôpital Tenon and 1.5 T Ingenia (Philips, Best, The Netherlands) in St-Herblain. The "wholebody" examination field covered the vertex to mid-thigh. T1-weighted and STIR sequences were performed in the axial and sagittal planes, without contrast-enhancement. The diffusion sequences were performed in the axial plane using values of b of 0–600.

Imaging interpretation

Reading was performed on-site by unblinded imaging specialists who recorded abnormal findings in the prostatic lodge, lymph nodes, skeleton and viscera.

Changes in patients' management, PFS, and adequacy of management

The management plan was decided for each patient by clinicians during multidisciplinary meetings; the meetings before and after WBI were considered for the purpose of this study.

The multidisciplinary meeting panels were constituted by the same specialists at each of the two cancer centres (a urologist, a radiation oncologist, a pathologist and a PCa imaging specialist), who decided the management both pre and post-WBI.

All data were made available to the panel, including clinical assessment, biochemistry and imaging results. For each patient, the panel prospectively filled in a dedicated form recording initially scheduled management, any change in management, if a change was triggered by WBI and, in this case, which of the three modalities contributed to this change, with the possibility of including several.

All follow-up data were collected over at least 6 months after the final management decision. These data were used by an independent assessor to determine the PFS and the adequacy of the actual patients' management.

Statistical analysis

Data were analysed using SPSS statistical software (IBMCorporation). In a given patient, the three WBI modalities were performed in an order corresponding to one of the six possible sequences. The Chi-square test was performed to check for uneven patient distribution between the six sequences. Rates of management changes were compared between imaging modalities using Cochran's Q test. A p value less than 0.05 was considered to be statistically significant.

## Results

### Patients' characteristics

One-hundred-one patients were prospectively included between December 2011 and August 2014 and benefited from the three WBIs within less than one month (Table 1). Twenty-seven patients were referred for staging, 59 at their first BCR without ongoing androgen ADT, with the median time to BCR being 54.5 months [95% CI 43–82.5], and 15 were referred for a first episode of rising serum PSA during ADT, with the median time from PCa diagnosis to CRPC being 129 months [95 CI 64–167]. There was no significant difference in the frequency of the six possible sequences for performing the three WBIs ($p = 0.1$).

### Changes in management plan and impact of WBI

The management initially scheduled was changed in 52% [95% CI 42–61] of the patients (Table 2). The proportion of patients for whom WBI had a decisive impact was 29% [95% CI 20–39] by triggering a major change in 28 patients and a minor change in ADT regimen in one patient. The WBI that was considered to be decisive for changing the management was FCH-PET/CT alone in 19/29 patients, NaF-PET/CT alone in 1/29 patient, both FCH-PET/CT and DW-MRI in 4/29 patients and the three WBI together in 5/29 patients.

The overall impact rate of FCH-PET/CT on patients' management (28%) was statistically greater than those of NaF-PET/CT or DW-MRI ($p < 0.0001$). The superiority of the FCH PET/CT impact rate was significant at BCR (39%) ($p < 0.0001$) but not at staging or for CRPC. The main impact of WBI was on deciding ADT, either indicating ADT in 10/101 patients who were initially planned for a targeted treatment (surgery, radiation therapy (RT), high-intensity focussed ultrasound (HIFU), and/or brachytherapy) or preferring a targeted treatment or an active surveillance in 7/101 non-metastatic patients initially planned for ADT.

At BCR, the impact rate of WBI on deciding ADT was 24% [95% CI 14–36]. Nine patients initially planned for a targeted treatment, for active surveillance or in whom the management was undecided, were finally treated by ADT but five non-metastatic patients initially planned for ADT were finally managed by targeted treatment (n = 4) or active surveillance (n = 1).

In 23% of patients, the planned management was changed at the post-WBI multidisciplinary meeting independently from the results of WBI. In 11 patients (nine referred for staging, one for BCR and one for CRPC), it consisted of a change within the four modalities of targeted treatment (three patients refused surgery that was planned and were treated by RT; two patients planned for RT were treated by HIFU as they presented an intra-prostatic disease; two patients planned for RT were treated by surgery, as they presented an intermediate-risk non-metastatic disease; one patient planned for surgery was treated by RT, as surgery was contra-indicated because of cardiovascular comorbidity; one patient planned for HIFU was treated by surgery, as he was suspicious for pelvic lymph node extension on the MRI of the pelvis; one patient planned for surgery was treated by RT, as he presented a low-risk PCa; and one patient was treated by salvage RT as salvage surgery was not feasible); in three patients, a previous doubt was lifted, and a targeted treatment was decided (one targeted pelvic lymph node dissection in a patient with history of RT of the pelvis; one prostatectomy in a non-metastatic patient with a PSA serum level of 27 ng/ml and one RT of the prostatic lodge and pelvic lymph nodes in a patient who had a suspicious bone lesion on bone scan which was finally considered to be benign); in five patients, ADT was initiated due to a rapid rise in PSA serum level; in the last three patients, active surveillance was finally chosen in view of the stability of PSA serum levels and the absence of evidence of metastatic disease.

Patient follow-up and adequacy of management

The median duration of follow-up was 28 months (range 6–70). Five patients were lost to follow-up and excluded from this analysis; WBI performed at staging (n = 1), BCR (n = 3) or CRPC (n = 1) had an impact on the management in 2 of them. Eighty of the 101 patients were evaluable for bone metastases (21 staging, 48 BCR and 11 CRPC) according to a composite standard of truth based on the evolution of the lesion on imaging during follow-up, evolution of PSA in response to targeted prostate cancer therapy, excluding ADT and histological findings, if available. At least one bone metastasis was found in 14/80 patients at the time of WBI: 5/21 staging patients; 7/48 BCR patients and 2/11 CRPC patients.

At the time of database lock, 26/26 patients referred for staging were PCa recurrence–free; 46/56 BRC patients had no scalable disease whereas 10/56 presented with continuous PCa evolution; 9/14 CRPC patients had no scalable disease, whereas 5/14 had progressive disease.

The global adequacy rate of management decisions was 98% (95% CI 95–100%). Of the 27 assessable patients in whom WBI had a clinical impact, the changes were considered as adequate in 26/27 = 96% (95% CI 89–100%) of patients but inadequate in one single case: in a high-risk (according to d'Amico) patient initially treated by prostatectomy, who was planned for ADT due to his first BCR event (serum PSA 0.9 ng/mL), suspicious pelvic lymph nodes were detected on FCH-PET/CT and dissected. Pathology results were negative and serum PSA level continued to rise to 4.57 ng/mL 6 months after surgery. ADT was finally introduced which led to a decrease in PSA serum level (0.51 ng/mL 3 years after FLUPROSTIC workup).

The management of the 68 assessable patients in whom WBI had no impact was considered adequate in all patients but one: in a high-risk patient initially treated by HIFU presenting with his first BCR event (serum PSA 16.5 ng/mL), resuming HIFU was planned and performed because an isolated prostate lesion was detected on imaging. HIFU was complicated by infection and prostate necrosis which required hospitalisation and was followed by a rapid

increase in serum PSA level to 92 ng/mL. 8 months after the WBI workup, a bone metastasis was detected on MRI of the pelvis.

## Discussion

To the best of our knowledge, this report describes the first direct comparison of the impact of NaF-PET/CT, FCH PET/CT and DW-MRI findings on the management of PCa patients referred for suspected metastasis at three different phases of evolution. WBI with those three modalities prompted management changes in 29% of patients, which were considered as adequate in all patients but two. If only one single WBI examination would have been performed in our 101 patients, the impact rate would have been 28% with FCH-PET/CT, 6% with NaF-PET/CT and 9% with DW-MRI.

This result confirms, on a rational basis, the observation that introducing FCH-PET/CT for routine PCa WBI results in a decrease in demand for nuclear imaging of the skeleton (NaF-PET/CT and bone scintigraphy) (47).

According to the evolution status of PCa, the impact at staging was of 2/27 patients for each of the three WBI, which showed bone metastases in the same two patients. Hillner et al. retrospectively evaluated the impact rate of NaF-PET (without CT fusion) to be 12.2% at staging in 1024 PCa patients (45). In the study of Kjölhede et al. on 90 patients, the impact rate of combined NaF and FCH PET/CTs on first-line treatment plan was 20% (56). The impact of FCH and DWI-MRI performed for staging PCa was never evaluated. However, in our study, changes in management at staging were most frequently decided independent of WBI (Table 2).

Our main finding was that WBI had its highest impact rate in BCR, 41% overall and 39% for FCH-PET/CT, significantly superior to NaF-PET/CT or DW-MRI ($p < 0.0001$). This impact rate of 39% is within the confidence limits of those reported by Soyka et al. (48% on 156

patients) (98) and Gillebert et al. (56% on 179 patients) (40). Using 11C-choline-PET/CT, Ceci et al. reported an impact rate of 46.7% on 150 patients (12).

In 15 CRPC patients, we found no statistically significant difference between the impact of the three WBI, only a trend for a greater rate of FCH-PET/CT (3/15 patients vs. 1/15 for DW-MRI and 0/15 for NaF-PET/CT). To the best of our knowledge, the impact of WBI in CRPC has never been reported.

An interesting finding was that the planned management was changed at the post-WBI multidisciplinary meeting independent of the results of WBI in 23% of patients. We assumed that these changes were motivated by rethinking the risk of metastatic evolution of PCa during that time interval. In 8/23 of these cases the decision was based on serum PSA changes.

Limitations

A limitation, common to studies comparing impact on management is that the decisions are made on the basis of on-site reading. Therefore, carry-over of information between the reports of the WBI may exist: the latter examination can have an advantage. However, we found no significant difference in the order of performing the three WBI. Furthermore, FCH-PET/CT, which had the highest impact overall and in the BCR group, was performed first in a large proportion of patients (Table 1), which rules out systematic carry-over information from the two other WBI.

Another limitation is the relatively small number of patients and the heterogeneity of their PCa status (staging, BCR, CPRC). However, we did not aim to compare the results between the three groups of patients as they did not present the same risk for metastatic disease, but to cover different settings of PCa, reflecting the prescription of the clinicians. Furthermore, the impact

that rate we found for NaF or FCH-PET/CT was similar to those previously reported at staging or for BCR in larger non-comparative series.

There is a difference between WBIs in the actual field of view: a real whole-body for FNa-PET/CT (similarly to bone scintigraphy) vs. from vertex to mid-thigh for FCH-PET/CT and DW-MRI. However, no abnormality suggestive of "peripheral" bone metastasis in the limbs was discovered on NaF-PET/CT, confirming that bone metastases of PCa are predominant in the axial skeleton (62) and validating WBI from vertex to mid-thigh.

According to "local habits", imagers and clinicians more familiar with one WBI modality might have been more prone to "believe it" and implement changes guided by this modality. Indeed, in both imaging centres, clinical trials evaluating FCH-PET/CT were performed for several years (40,47,60), whereas NaF and DW-MRI were introduced on the year before the start of FLUPROSTIC, possibly contributing to their lower impact compared to FCH-PET/CT.

Modern WBI is evolving rapidly. For DW-MRI, a b value of 600 was used, which is below the currently recommended values of at least 800, probably limiting its impact.

In this study, MRI was performed without contrast enhancement, which does not contribute to improved performances of DW-MRI, which was the MRI sequence that we aimed to evaluate. Thus, we chose to not perform contrast-enhancement to avoid a potential adverse reaction of gadolinium contrast media.

Prostate-specific membrane antigen (PSMA) radioligands (26) were not available when FLUPROSTIC was started. PET/CT appears to yield better diagnostic performance with PSMA radiotracers than with FCH (2), with a significant impact on patients' management (35,36,73). However, PSMA ligands are not currently approved and are not as widely available as FCH in the EU.

## Conclusions

Within the limits of a relatively small series of PCa patients suspicious for distant metastasis where imaging was performed early in the disease transition, we found that WBI led to management changes in approximately 1/3 of cases. For BCR, FCH-PET/CT had the greatest impact rate and may therefore be recommended as first-line WBI. For staging PCa, FCH should be considered instead of NaF-PET/CT, as is currently recommended in clinical guidelines, since it provides additional information on extra-osseous extension of PCa, but this is also true for WB-MRI, which has the advantage of avoiding radiation exposure at this early stage of evolution. Prescribing WBI at a multidisciplinary meeting led to management changes at the post-WBI meeting independent of WBI results in approximately 1/4 of the patients as a consequence of rethinking and of the evolution of PCa during that time interval. These results warrant further investigation. In particular, exploring management changes induced by WBI according to PSA serum levels, which are correlated with imaging performances, will be of interest.

Table 1: Patients characteristics

| Characteristic | Total | Staging | Biochemical recurrence | Castration-resistant prostate cancer |
|---|---|---|---|---|
| N | 101 (100%) | 27 (27%) | 59 (58%) | 15 (15%) |
| | | | | |
| Median age [range] in years | | | | |
| At PCa diagnosis | 65 [46-87] | 67 [53-87] | 65 [46-78] | 66 [52-80] |
| At inclusion | 71 [50-87] | 67 [53-87] | 71 [50-87] | 77 [59-84] |
| | | | | |
| Initial group risk according to d'Amico | | | | |
| Low | 11 (11%) | 2 (7%) | 8 (14%) | 1 (7%) |
| Intermediate | 32 (32%) | 4 (15%) | 24 (41%) | 4 (27%) |
| High | 48 (47%) | 21 (78%) | 19 (32%) | 8 (53%) |
| Unknown | 10 (10%) | 0 (0%) | 8 (13%) | 2 (13%) |
| | | | | |
| Initial Gleason score | | | | |
| ≤ 6 | 21 (21%) | 5 (18%) | 14 (24%) | 2 (13%) |
| 7 | 47 (46%) | 7 (26%) | 32 (54%) | 8 (53%) |
| ≥ 8 | 28 (28%) | 15 (55%) | 8 (14%) | 5 (34%) |
| Unknown | 5 (5%) | 0 (0%) | 5 (8%) | 0 (0%) |
| | | | | |
| First-line treatment | | | | |
| Radical prostatectomy | - | - | 32 (54%) | 5 (33%) |
| Definitive radiation therapy | - | - | 20 (34%) | 7 (47%) |
| High-intensity focalized ultrasound | - | - | 7 (12%) | 0 (0%) |
| Androgen-deprivation therapy | - | - | 0 (0%) | 3 (20%) |
| | | | | |
| PSA serum level at inclusion | | | | |
| < 10 ng/ml | 68 (67%) | 10 (37%) | 46 (78%) | 12 (80%) |
| 10 ng/ml ≤ ≤ 20 ng/ml | 19 (19%) | 11 (41%) | 7 (12%) | 1 (7%) |
| > 20 ng/ml | 14 (14%) | 6 (22%) | 6 (10%) | 2 (13%) |
| | | | | |
| Sequence of performing the three imaging modalities | | | | |
| FCH-PET/CT → NaF-PET/CT → DWI-MRI | 22 (22%) | 6 (22.2%) | 13 (22%) | 3 (20%) |
| FCH-PET/CT → DWI-MRI → NaF-PET/CT | 24 (24%) | 8 (29.6%) | 13 (22%) | 3 (20%) |
| NaF-PET/CT → FCH-PET/CT → DWI-MRI | 25 (25%) | 4 (14.8%) | 19 (32.2%) | 2 (13.3%) |
| NaF-PET/CT → DWI-MRI → FCH-PET/CT | 9 (9%) | 2 (7.4%) | 3 (5.2%) | 4 (26.7%) |
| DWI-MRI → FCH-PET/CT → NaF-PET/CT | 21 (21%) | 7 (26%) | 11 (18.6%) | 3 (20%) |
| DWI-MRI → NaF-PET/CT → FCH-PET/CT | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) | 0 (0%) |

Table 2: Management plans advised by the multidisciplinary panel before and after imaging workup, and impact of the results of whole-body imaging

| | Number of patients | Number of patients with a change in management prompted by whole-body imaging | Type of whole-body imaging which was decisive for the change in management | | | Number of patients with a change in management decided on other arguments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | FCH-PET/CT | NaF-PET/CT | DW-MRI | |
| All patients (n=101) | | | | | | |
| Active surveillance → active surveillance | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Active surveillance→ local treatment | 5 | 5 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| Active surveillance → ADT | 5 | 4 | 4 | 0 | 3 | 1 |
| Local treatment → local treatment | 34 | 3 | 3 | 1 | 1 | 11 |
| Local treatment → active surveillance | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Local treatment → ADT | 4 | 3 | 2 | 3 | 2 | 1 |
| ADT → ADT | 26 | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| ADT → active surveillance | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ADT → local treatment | 6 | 6 | 6 | 0 | 1 | 0 |
| Undecided → active surveillance | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Undecided → local treatment | 5 | 2 | 2 | 1 | 1 | 3 |
| Undecided → ADT | 6 | 3 | 3 | 0 | 0 | 3 |
| Total | 101 | 29 (29%) | 28 (28%) | 6 (6%) | 9 (9%) | 23 (23%) |
| Staging (n=27) | | | | | | |
| Local treatment → local Treatment | 19 | 1 | 1 | 1 | 1 | 9 |
| Local treatment → active surveillance | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Local treatment → ADT | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 0 |
| ADT → ADT | 4 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Undecided → local treatment | 2 | 0 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 27 | 2 | 2 | 2 | 2 | 12 |
| Biochemical recurrence (n=59) | | | | | | |
| Active surveillance → active surveillance | 5 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Active surveillance → local treatment | 5 | 5 | 5 | 1 | 1 | 0 |
| Active surveillance → ADT | 4 | 4 | 4 | 0 | 3 | 0 |
| Local treatment → local treatment | 14 | 2 | 2 | 0 | 0 | 1 |
| Local treatment → ADT | 3 | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| ADT → ADT | 12 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ADT → active surveillance | 1 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |

| Table 2 (continued) | Number of patients | Number of patients with a change in management prompted by whole-body imaging | Type of whole-body imaging which was decisive for the change in management | | | Number of patients with a change in management decided on other arguments |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | FCH-PET/CT | NaF-PET/CT | DW-MRI | |
| ADT → local treatment | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 | 0 |
| Undecided → active surveillance | 3 | 0 | 0 | 0 | 0 | 3 |
| Undecided → local treatment | 3 | 2 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| Undecided → ADT | 5 | 3 | 3 | 0 | 0 | 2 |
| Total | 59 | 24 (41%) | 23 (39%) | 4 (7%) | 6 (10%) | 8 (14%) |
| | | | | | | |
| Castration-resistant prostate cancer (n=15) | | | | | | |
| Active surveillance → ADT | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Local treatment → local treatment | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ADT → ADT | 10 | 1 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ADT → Local treatment | 2 | 2 | 2 | 0 | 1 | 0 |
| Undecided → ADT | 1 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| Total | 15 | 3 | 3 | 0 | 1 | 3 |

Local treatment surgery, radiation therapy, brachytherapy or high-intensity focalised ultrasounds (HFIU), ADT androgen-deprivation therapy

[a] 2 patients planned for prostatectomy and finally treated by HFIU; 1 patient planned for prostatectomy and finally treated by radiation therapy associated with long-term ADT

[b] 1 patient in whom a lymphoma was detected; 1 patient in whom a change in the type of ADT was decided

## 2.3- Comparaison de la TEP/TDM au $^{18}$F-fluoride de sodium, de la TEP/TDM à la $^{18}$F-fluorocholine et de l'IRM corps entier avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses chez les patients en récidive de cancer de la prostate : une étude coût-efficacité française

**Comparison of $^{18}$F-sodium fluoride PET/CT, $^{18}$F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France**

BMC Med Imaging. 2020 Mar 2;20(1):25. doi: 10.1186/s12880-020-00425-y.

### Résumé des résultats

Les performances de la TEP/TDM au FNa, de la TEP/TDM à la FCH et de l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate sont connues et publiées. Dans l'article précédent, nous avons comparé leur impact sur la décision thérapeutique, impact particulièrement marqué en situation de première récidive biologique. Dans ce second article nous avons effectué une analyse coût-utilité comparant les trois modalités d'imageries du protocole FLUPROSTIC dans la détection des métastases osseuse chez les patients présentant une première récidive biologique de cancer de la prostate, en nous plaçant de la perspective de l'assurance maladie.

Nous avons construit un modèle combinant un arbre décisionnel intégrant les performances diagnostiques des techniques d'imageries évaluées dans le protocole FLUPROSTIC, sommées dans une approche « par-patient », et un modèle de Markov basé sur l'histoire naturelle du cancer de la prostate afin d'extrapoler les résultats sur un horizon temporel « à vie ». Le modèle de Markov contenait cinq états de santé: récidive biologique avec et sans métastase osseuse, résistance à la castration avec et sans métastase osseuse et mort. La durée des cycles du modèle était d'un an. Les coûts des traitements étaient ceux des patients inclus dans FLUPROSTIC,

extraient de l'étude nationale des coûts pour les coûts hospitaliers et des données de l'assurance maladie pour les coûts des traitements en externe. Les probabilités de transition et les utilités utilisées dans le modèle de Markov ont été extraites de la littérature.

Nous n'avons pas retrouvé de différence statistiquement significative entre les trois modalités d'imagerie dans leur performance à détecter des métastases osseuses chez les patients en première récidive biologique de cancer de la prostate, mais la TEP/TDM à la FCH était la plus exacte. La TEP/TDM à la FCH était la modalité d'imagerie la plus coût-utile avec un RDCR de 993€ par QALY gagné si l'interprétation de l'imagerie était faite par des médecins spécialistes locaux, non masqués des données cliniques, et de 5055€ par QALY gagné si l'interprétation était faite par des experts, masqués des données cliniques. Ainsi, la TEP/TDM à la FCH avait 100% de chance d'être la stratégie d'imagerie la plus coût-utile pour un seuil de volonté à payer de 3000€ ou 9000€ par QALY gagné, si l'interprétation de l'imagerie était faite par des médecins spécialistes locaux ou des experts respectivement. De la perspective de l'assurance maladie, la TEP/TDM à la FCH devrait donc être recommandée pour le bilan d'extension des patients en première récidive biologique de cancer de la prostate.

La perspective de l'hôpital n'a pas été développée dans cet article, mais les données des coûts ont été collectées pour l'activité de l'hôpital Tenon en 2018 et 2019. Actuellement en France, les examens TEP/TDM sont remboursés de la même manière par l'assurance maladie, quel que soit le MRP, correspondant à 89.54€ d'acte d'interprétation de l'imagerie TEP (code CCAM ZZQL016) plus un forfait technique reversé au centre d'imagerie de 1000€ pour les 1000 premiers examens de l'année et de 550€ pour les examens suivants (NOR: AFSU1704105S; JORF n°0037 du 12 février 2017 - texte n° 17). Considérons la machine TEP/TDM la plus récente du service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon. Nous ne prendrons pas en compte les coûts de structure, identiques pour toutes les imageries. Nous considèrerons aussi que les examens TEP/TDM ont été réalisés régulièrement et de manière homogène au cours de l'année.

En 2018, cette machine TEP/TDM a réalisé en routine clinique 3375 examens TEP (sans compter les explorations TEP cérébrales), dont 68 avec du FNa et 389 avec de la FCH pour exploration de cancer de la prostate (toutes indications confondues). Les coûts de production des examens TEP/TDM était de 303€ pour le FNa et 882€ pour la FCH, pour des coûts du MRP de 164€ et 743€ par examen respectivement (Table additionnelle 4 de l'article). Ainsi, en 2018, les examens TEP/TDM au FNa et à la FCH ont coûté à l'hôpital Tenon 20 604€ et 343 098€ respectivement. Si nous supposons qu'1/3 de la totalité de chaque examen a été remboursé avec le forfait technique de 1000€ et les 2/3 restant avec celui de 550€, les examens TEP/TDM au FNa et à la FCH ont rapporté à l'hôpital Tenon 53 720€ et 307 310€ respectivement, soit un gain de 33 116€ pour le FNa et une perte de 35 788€ pour la FCH.

En 2019, cette même machine a réalisé en routine clinique 3308 examens TEP/TDM, dont 67 avec du FNa et 336 avec de la FCH pour exploration de cancer de la prostate (toutes indications confondues). En 2019, le coût de la FCH a été renégocié par l'hôpital à 600€ par examen, permettant une baisse du coût de production de cet examen à 739€ par examen. Le coût du FNa n'a pas varié. Par conséquent, en 2019, les examens TEP/TDM au FNa et à la FCH ont coûté à l'hôpital Tenon 20 301€ et 248 304€ respectivement. Ces mêmes examens ont rapporté 52 930€ et 265 400€ respectivement, et ont donc rapporté à l'hôpital Tenon 32 629€ et 17 136€ respectivement.

Ainsi, une baisse de 20% du coût de la FCH a rendu la réalisation des TEP/TDM à la FCH rentable pour notre hôpital, renforçant l'intérêt de son utilisation dans le cancer de la prostate.

Nous ne développerons pas l'IRM pour ces résultats complémentaires car elle n'est pas la modalité d'imagerie étudiée dans cette Thèse.

## Background

Prostate cancer (PCa) is the second most prevalent cancer in men worldwide, accounting for approximately 15% of all diagnosed cancers (29), presenting an annual incidence of 31.1 per 100,000 cases and being the 3rd cause of death by cancer in men behind lung and colorectal cancers (29).

Bone is the most frequent metastatic site of PCa and is the only metastatic site in approximately 62% of cases (54). The prevalence of bone metastasis in PCa is 3% at diagnosis (for all stages), and its estimated cumulative incidence is 16.6% 5 years after PCa diagnosis (78). The discovery of bone metastases marks a turning point in the history of the disease, especially in terms of treatment strategy and prognosis, and patients with bone metastases have a worse prognosis (78,92,100).

$^{18}$F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) (NaF), $^{18}$F-fluorocholine PET/CT (FCH) and diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging (DW-MRI) are three novel imaging techniques that are effective for the detection of PCa bone metastases and their results may impact the management of patients (34). Their diagnostic performances in detecting bone metastases in PCa patients with first biochemical recurrence (BCR) have already been published (40,60,109). However, to the best of our knowledge, their cost-effectiveness in this indication has never been compared.

The objective of this study was to provide evidence for policy making at the national level by comparing the cost-effectiveness of the detection of bone metastasis in PCa patients with first BCR by means of these three imaging modalities.

## Methods

The French multicentre study “FLUPROSTIC” (NCT01501630) was a prospective integrated clinical and economic national multicentre study comparing NaF, FCH and DW-MRI in

detecting bone metastasis in PCa patients with first BCR. The medical objective was to compare the diagnostic performance and the impact on patient management of these three imaging modalities in this indication. It was completed by a cost effectiveness analysis using real treatment costs of trial patients. The FLUPROSTIC trial was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by a national review board (IDRCB 2011-A01041–40). All patients provided written informed consent. The study design, inclusion/exclusion criteria, follow-up and standard of truth (SOT) for bone metastasis that were applied in this study are summarized in Additional file 1. The imaging protocols and imaging interpretation are detailed below. For the purpose of economic evaluation, we extrapolated the results of the trial using a state-transition model.

Population

All PCa patients included in the FLUPROSTIC trial presenting with first BCR after previous definitive treatment for localized PCa, without ongoing androgen-deprivation therapy (ADT), were considered in this cost-effectiveness analysis. BCR was diagnosed after surgery, radiotherapy or alternative local treatment options with curative intent according to current recommendations (16): two consecutive rising PSA values above 0.2 ng/ml following radical prostatectomy or any PSA increase greater than or equal to 2 ng/ml higher than the PSA nadir value, regardless of the nadir value, for nonsurgical first-line definitive treatments (radiation therapy, brachytherapy, high-intensity focused ultrasound). Each patient was treated and followed up by his referring physician after the imaging workup according to standards of care (French Association Urology guidelines, which are similar to those of the European Association of Urology) (4,24). Patients for whom the SOT for bone metastasis was not feasible were excluded from the cost-effectiveness analysis because it was not possible to categorize them into a health state. Patients for whom the follow-up duration after the imaging workup was less

than 1 year were also excluded from the medico-economic analysis, because it was not possible to evaluate their annual treatment costs.

Imaging analysis

The imaging protocols are detailed in Additional file 2.

*PET/CT*

A local nuclear physician with more than 5 years of experience in PET/CT reading prospectively read the PET/CT examinations the same day as the acquisition, not blinded to the results of other imaging, and provided a report of his analysis to the local clinicians (on-site reading of imaging). Two board-certified nuclear medicine physicians with 10 years of experience in PET/CT reading (one for NaF and one for FCH), blinded to the clinical and other imaging results, performed retrospective randomized readings independently of each other (central masked reading of imaging). All PET/CT examinations were reviewed in a three-panel mode, displaying CT-scan, FCH/NaF-scan and fusion images, using a dedicated workstation (Syngo.via, Siemens Healthcare).

For image quotation, the skeleton was parted into 8 regions: skull, thoracic cage, cervical, thoracic spine, lumbar spine, pelvis, humeri, and femurs. Any focal FCH or NaF uptake above the background in the bone not corresponding to a benign pathology on CT (around the joints, osteophytes, fractures, etc.) was reported as positive (11,60).

*MRI*

A local onco-radiologist with more than 10 years of experience in MRI reading prospectively read the MRI examinations the same day as the acquisition, not blinded to the results of other imaging, and provided a report of his analysis to the local clinicians (on-site reading of

imaging). A board-certified radiologist with more than 20 years of experience in bone marrow MRI imaging and cancer imaging, blinded to the clinical and other imaging results, performed retrospective randomized readings independently of the PET/CTs (central masked reading of imaging). All images were read on PACS workstations (Carestream Vue; Carestream Health). The 8 anatomic regions of the skeleton were the same as those for PET/CTs. A focal bone metastasis was defined as a rounded focus larger than 5mm with low signal intensity on T1-weighted images and for the evaluation of the whole whole-body MRI examination, of low signal intensity on T1, intermediate to high signal intensity on STIR, and high signal intensity on the high b-value DWI sequence. Diffuse bone metastasis was defined as low signal intensity of the bone marrow (lower than the signal intensity of disks and muscles) on T1, intermediate to high signal intensity on STIR, and high signal intensity on the high b-value DWI sequence (105,106).

Economic evaluation

The economic evaluation was conducted from the perspective of the French health care system. The short follow-up duration in the trial did not fully capture the medical and economic consequences of choosing between imaging techniques.

*Model structure*

We constructed a combination of a decision tree and Markov model based on the natural history of PCa (Fig. 1).

The decision tree was established by using the diagnostic accuracies of NaF, FCH and DW-MRI according to the established SOT for bone metastases. Markov models can be used to extrapolate the outcomes of a clinical trial over a longer time period, particularly in diseases with events that have ongoing risk or acute events that may occur more than once over the

lifetime of a patient. In a Markov model, the course of a disease is represented by “states”: some chronic and some acute depending on the disease. The patient is always in one of a finite number of states of health referred to as Markov states. Everything that is important in the course of a disease is listed and the patient at each point in time has a given probability to either remain in that state or to transition to another. The probabilities of transitioning or not transitioning are calculated by increments of time, referred to as Markov cycles. During each cycle, the patient may make a transition from one state to another but not more, so the maximum duration of a cycle is medically defined. Moreover, based on the medical aspects of a disease, some transitions are possible, and others are not, e.g., the transition from “progression free” to “progressed” is possible, but the opposite is not. The probability of making a transition from one state to another during a single cycle is called a transition probability. The Markov model is defined by the probability distribution among the states and the probabilities of the transitions allowed. The “death” state is the absorbing state. For the purpose of economic analyses, each state is characterized by a cost and a weight that reflects the quality of life of a patient in that state (97).

Two analyses were thus conducted: one using the onsite reading accuracies of imaging and a second using the masked reading accuracies of imaging. To model the long-term health economics outcomes, we simulated a cohort of 10,000 PCa patients with first BCR at presentation identical to the trial patients, starting at the age of 70 years, which was the median age of the patients with first BCR in the FLUPROSTIC cohort, over a lifetime horizon. The Markov model had one-year cycles and consisted of 5 states: non-metastatic to bone (m0) BCR, metastatic to bone (m1) BCR, m0 castration-resistant prostate cancer (CRPC), m1-CRPC and death (Fig. 1). Patients with a correct diagnosis of bone metastases (true positives and true negatives of imaging) started in the m0-BCR or m1-BCR states depending on their bone metastatic status. Misdiagnosed nonmetastatic to bone patients (false positives of imaging)

started in the m0-BCR state with the costs and quality of life of m1-BCR state for one cycle only. Misdiagnosed metastatic to bone patients (false negatives of imaging) entered the model in a tunnel state of one-cycle duration, and the diagnosis was corrected after 1 cycle as we noted in our series that the diagnosis of bone metastases was corrected on average during this time frame. Then, those patients entered m1-BCR, m1-CRPC or death states.

The state-transition probabilities associated with each health state were derived from the literature (Table 1) (31,44,46,51,54,65,85,95,102). A time-dependency was implemented for age, meaning that patients were aged 1 year each cycle.

*Costs*

Real treatment costs (updated to 2016 Euros (€)) were calculated for each patient included in the trial for the year following his inclusion. The costs of inpatients and outpatients were established based on activity logs completed by hospital practitioners, by considering the diagnosis-related group, healthcare common procedure coding system and ambulatory payment classification codes. The costs of out-of-hospital care (biology, imaging and medical consultations) were based on activity logs completed by the referring physician. Inpatients, outpatients and ambulatory care costs were calculated according to the data of the French National Study of health costs (3). The costs of pharmaceuticals were based on prices listed by the French Public Welfare Agency (61). The treatment costs that were used are summarized in Table 2. The detailed costs are provided in Additional file 3. We assumed that salvage radiation therapy of the prostatic lodge/pelvis was only performed once during the first year in eligible patients. Thus, its cost was considered only in the first cycle.

The annual management costs of m0 and m1-CRPC patients were calculated in the same way based on a series of m0 and m1-CRPC patients who were included in the FLUPROSTIC trial. Thus, the mean total annual management costs for CRPC patients which were used to run our

model were 5717€ (95% CI: 1634–11,869) for m0-CRPC patients and 12,346€ (95%CI: 3109–27,740) for m1-CRPC patients, based on a series of 15 patients including 4 patients with metastases. Misdiagnosed m0-BCR patients (false positive results of imaging) were attributed the costs of m0-BCR patients without counting the first-year salvage radiation therapy, and misdiagnosed m1-BCR patients (false negative results of imaging) were attributed the costs of m0-BCR patients for 1 year.

The annual production costs of each imaging modality per scan performed in the study hospital were calculated by adding the cost of the working time of each member of the staff involved in the care, the micro-costing and the depreciation of the PET/CT or MRI device (based on the buying cost, time to depreciate, annual maintenance and number of scans per year). The general costs of the medical centre were not considered for the calculation of the production costs as we assumed that they are the same for each imaging modality when performed in the same centre. The detailed production costs of each imaging modality are presented in Additional file 4.

A discount rate of 4% per annum was applied according to the current French recommendation for medico-economic studies (43).

*Utilities*

The utilities associated with each health state were derived from the literature (Table 1) (31,44,46,51,54,65,85,95,102). Misdiagnosed m0-BCR patients (false positive results of imaging) were attributed the utility score of m1-BCR patients and misdiagnosed m1-BCR patients (false negative results of imaging) entered the model in a tunnel state of one-cycle duration with the same utility as patients in the m0-BCR state.

*Sensitivity analyses*

Deterministic sensitivity analysis (DSA) was performed to evaluate the uncertainties surrounding relevant parameters within plausible ranges of 95% confidence intervals or standard deviations (according to the type of distribution), including the transition probability of developing bone metastasis, QALYs and treatment costs for m0 and m1-BCR patients.

A probabilistic sensitivity analysis was conducted to assess the effects of all parameter uncertainties, with a total of 1000 iterations of a Monte Carlo simulation. We used a binomial distribution for the transition probabilities of developing bone metastasis or resistance to castration and for QALYs, and a gamma distribution for treatment costs.

*Model validation*

We checked the internal validity of the Markov model by calculating the life expectancy of patients and comparing the results to French data (51).

Statistical analysis

The data were analysed using R software. The heemod package (30) was used to calculate the transition probabilities from annual rates, run the Markov model, calculate the incremental cost-effectiveness ratio (ICER) and perform deterministic and probabilistic sensitivity analyses. The patient-based diagnostic performances of the three imaging modalities were compared by using the Cochran Q test with McNemar chi-square as a post hoc test. The agreement between the on-site and central readings for bone metastases was assessed for the 3 imaging modalities using Cohen's kappa coefficient.

The economic evaluation followed the CHEERS recommendations (49).

## Results

### Base case: population and performance of imaging modalities

Of the 59 patients with biochemical recurrence enrolled in the FLUPROSTIC trial, 4 were excluded because the SOT could not be determined. The data of 55 BCR patients prospectively included between December 2011 and August 2014 were thus analysed. At least one bone metastasis was found in 7/55 (12.7%) patients (Table 3). The mean duration of patient follow-up was 3 years (range: 1–7 years).

There was no significant difference in diagnostic performance among the 3 imaging modalities in detecting bone metastases. The performances of each imaging modality in detecting bone metastases in BCR patients for on-site and central readings and the agreement between the two readings are presented in Table 4.

FCH was a more cost-effective imaging modality in both analyses. The economic evaluation using the onsite imaging reading accuracies showed an extended dominance of FCH compared to NaF (Table 5) (Fig. 2). The ICER was 993€ per QALY gained, with an incremental cost of 481€ and an average difference of 0.48 QALYs. For the economic evaluation using the central imaging reading accuracies, NaF was strictly dominated (Table 5) (Fig. 2). The ICER was 5055€ per QALY gained, with an incremental cost of 666€ and an average difference of 0.14 QALYs.

### Sensitivity analyses

The DSA showed that the uncertainty around the treatment costs of m1-BCR patients led in all cases to the largest variation in the ICER. These variations ranged from 730€ to 1547€ per QALY gained on the analyses using on-site imaging reading accuracies and from 4695€ to 5941€ per QALY gained on the analyses using central imaging reading accuracies (Fig. 3). All

other tested parameters seemed to have minimal to moderate impact on the cost-effectiveness results (Fig. 3).

The probabilistic sensitivity analysis confirmed that FCH was the most cost-effective imaging modality in both analyses. It also confirmed the extended dominance of FCH compared to NaF when using on-site reading accuracies of imaging and that NaF was dominated when using the central imaging reading accuracies. The average incremental cost was 480€, the average difference was 0.47 QALYs and the average ICER was 1028€ for on-site imaging reading accuracy analyses and 649€, 0.14 and 5092€ respectively for central imaging reading accuracy analyses (Figs. 4 and 5). As shown in Fig. 5, FCH is probably the most cost-effective above a threshold ICER of 3000€ when imaging is interpreted by local specialists and of 9000€ when imaging is interpreted by experts.

We estimated that the overall life expectancy of PCa patients with BCR at the age of 70 years was 6.7 years, ranging from 4.1 years for m1-BCR to 9.2 years for m0-BCR, when running the model without considering imaging accuracies.

## Discussion

To the best of our knowledge, no previous study has ever reported a direct prospective head-to-head cost-effectiveness comparison of NaF, FCH and DW-MRI in the detection of bone spread in a homogenous group of PCa patients with first BCR.

### Imaging performances

The diagnostic performances of NaF, FCH and DW-MRI in this setting have already been published (7,60,91,109). The accuracy of NaF in detecting bone metastases was found to be significantly better than that of DW-MRI in a recent prospective comparison of 68 PCa patients with BCR (109). Langsteger et al. observed a better lesion-based specificity of FCH compared

to that of NaF (96% vs 91%, p = 0.033) for an equivalent sensitivity of 89% in the context of BCR (60). In 2014, a meta-analysis compared the pooled performances of MRI (all variants, including DWMRI) and choline PET/CT (pooling results of FCH and $^{11}$C-choline) in the diagnosis of bone metastases in PCa patients (91). Overall, a non-significantly lower sensitivity was found for choline PET/CT compared to MRI, with pooled sensitivities of 87 and 95%, and without a difference in specificity values of 97 and 96% respectively. In 2016, Barchetti et al. performed FCH and DW-MRI in 152 PCa patients with BCR (7). They considered the FCH results as the SOT. DW-MRI had a detection rate of 99% in patients presenting with bone spread on FCH (7). In the present study, we found that the diagnostic performances of the 3 imaging modalities in detecting bone metastases in PCa patients with BCR were concordant with the reported values of other published studies. Thus, we assumed that our procedures did not favour any imaging strategy in the medico-economic analysis.

Medico-economic analysis

In our study, FCH was always the most cost-effective imaging modality for staging patients with BCR, considering either the on-site reading by local specialists or the central reading by the experts of each imaging modality. PET/CT is often criticized for its higher cost compared to other imaging modalities that can be prescribed to explore PCa. From the point of view of an imaging centre, production costs are higher for the PET/CTs than for MRI (302€ for NaF and 881€ for FCH versus 112€ for DW-MRI), but these differences are only because of the radiotracers' costs. Of note, no contrast agent was used for MRI in our study, which decreased MRI production costs as gadolinium is frequently injected into patients in routine practice for complementary sequences to DW-MRI. From the point of view of the French healthcare system, the reimbursed amounts for the PET/CTs, which are currently the same regardless of the radiotracer, are also approximately four times higher than those for MRI (Additional file 3).

However, as shown in Table 5 and illustrated in Fig. 4, imaging costs have nearly no impact on overall patient care costs, as a difference of only 481€ and 666€ exists between the cheapest strategy (DW-MRI) and the most expensive strategy (FCH) when using on-site and central imaging performances respectively. On the other hand, FCH had higher QALY (0.48 and 0.14 with on-site and central imaging performances respectively) than DW-MRI.

Limitations

The main factor shared by all studies addressing metastatic bone spread is the lack of histological evidence for most metastases, which were mainly characterized on the basis of follow-up data. However, this limitation applied equally to the 3 imaging modalities and it is assumed that it would not have favoured one of them.

The second major limitation of this work was the relatively limited number of included patients due to logistical difficulties in prospectively completing the entire imaging workup in the early 2010s. However, our study was the largest homogenous prospective head-to-head cost-effectiveness comparison of these 3 imaging modalities ever reported. The use of a Markov model of the disease was thus essential to simulate the outcomes of PCa patients with BCR in a larger number of patients on a lifetime horizon.

In this study we did not find significant differences among the 3 imaging modalities by using an analysis that summarized the performance of each imaging modality in detecting bone marrow involvement in a per-patient approach. The results could have been different by using a lesion-based analysis. However, we assume that this per-patient approach did not alter the impact on determining patient management or treatment costs, as in the real-world therapeutic decision-making is based on a holistic approach of the patients' disease (patient-based) and not on a lesion per lesion approach (lesion-based).

We found better interobserver agreement between onsite and masked readings for the PET/CTs than for DWMRI. The low reproducibility of the DW-MRI readings may be explained by a lack of standardization of the analysis of this modality, which was recently prompted (79). Indeed, the definition of bone, node and visceral metastases was settled by the time the study protocol was tailored, based on the available literature at that time, well before recent efforts for harmonization in image acquisition and reporting (MET-RADS criteria) (79). Again, these differences in the reading agreement of imaging between on-site local specialists and central experts had almost no impact on the total cost of patient care.

The transition probabilities were extracted from the literature and are sometimes based on 10-year-old studies, whereas new therapeutics, such as second-generation anti-androgens such abiraterone acetate or enzalutamide, are now routinely prescribed to patients and may increase survival. Our model predicted an overall life expectancy of 6.7 years for PCa patients with BCR at the age of 70 years when running the simulation without considering the performance of imaging. This result was consistent with the average life expectancy of the French population of 79.4 for men in 2018 (51) and validated the model.

This study included patients with first BCR after previous definitive treatment for localized PCa. Some of them were treated with salvage high intensity focalized ultrasound (HIFU) after the imaging workup, through this alternative was not recommended at the time of patient inclusion in the FLUPROSTIC study. However, as HIFU is currently suggested in the EAU guidelines for the treatment of relapse for radiation recurrent PCa (16), and as we used real treatment costs for the cost-effectiveness study, we assume our results may be extended to the current context of recurrent PCa. Furthermore, as the health-state costs are the same for the 3 imaging modalities, none were penalized by this point.

We chose to evaluate the medico-economic impact of imaging by considering only their performance in detecting bone metastases, while PCa patient management may be based on the

detection of lymph node metastases, especially for oligometastatic patients. Performing a medico-economic analysis regarding the performance of imaging in detecting lymph node metastases would have required the availability of relevant transition probabilities in the literature in this setting which is currently lacking for such data. Such analysis could not have been performed for NaF, which only explores bone metabolism.

Finally, with the advent of PET/CT using ligands of prostate-specific membrane antigen (PSMA) as a radiotracer, the usefulness of such cost-effectiveness highlighting a metabolic radiotracer such as FCH for PCa might be questioned. However, we demonstrated that the imaging modality that was used did not impact the total cost of patient care but influenced QALYs (Fig. 4). Thus, the model we developed could be used to compare the cost-effectiveness of different imaging modalities, including PSMA ligands radiotracers.

## Conclusion

NaF, FCH and DW-MRI showed high diagnostic performances in detecting bone spread in prostate cancer patients with biochemical recurrence.

The cost-effectiveness analyses showed that imaging had no impact on the total costs of patient care.

FCH had a better incremental effect on QALY, independent of imaging reading, and should be preferred for imaging the biochemical recurrence of prostate cancer.

Figure 1 title: Decision tree combined with the Markov model used for evaluating costs and health-related outcomes

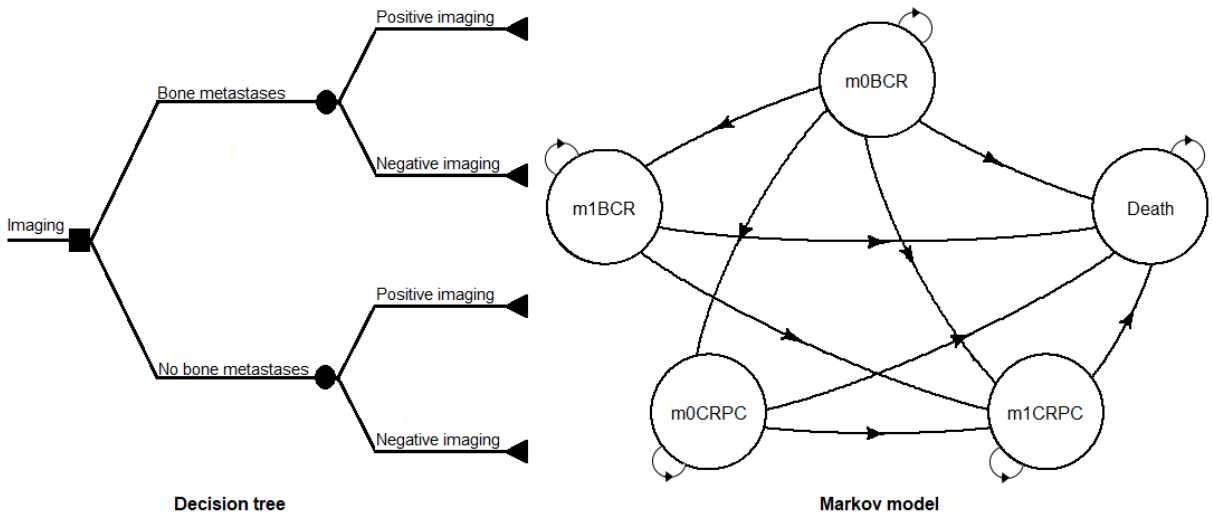


Figure 1 legend: BCR= patients with first biochemical recurrence of prostate cancer; CRPC: patient with castration-resistant prostate cancer; m0 and m1: patient with and without bone metastases, respectively

Figure 2 title: Incremental cost in Euros and effect of imaging strategies on the cost-effectiveness plane

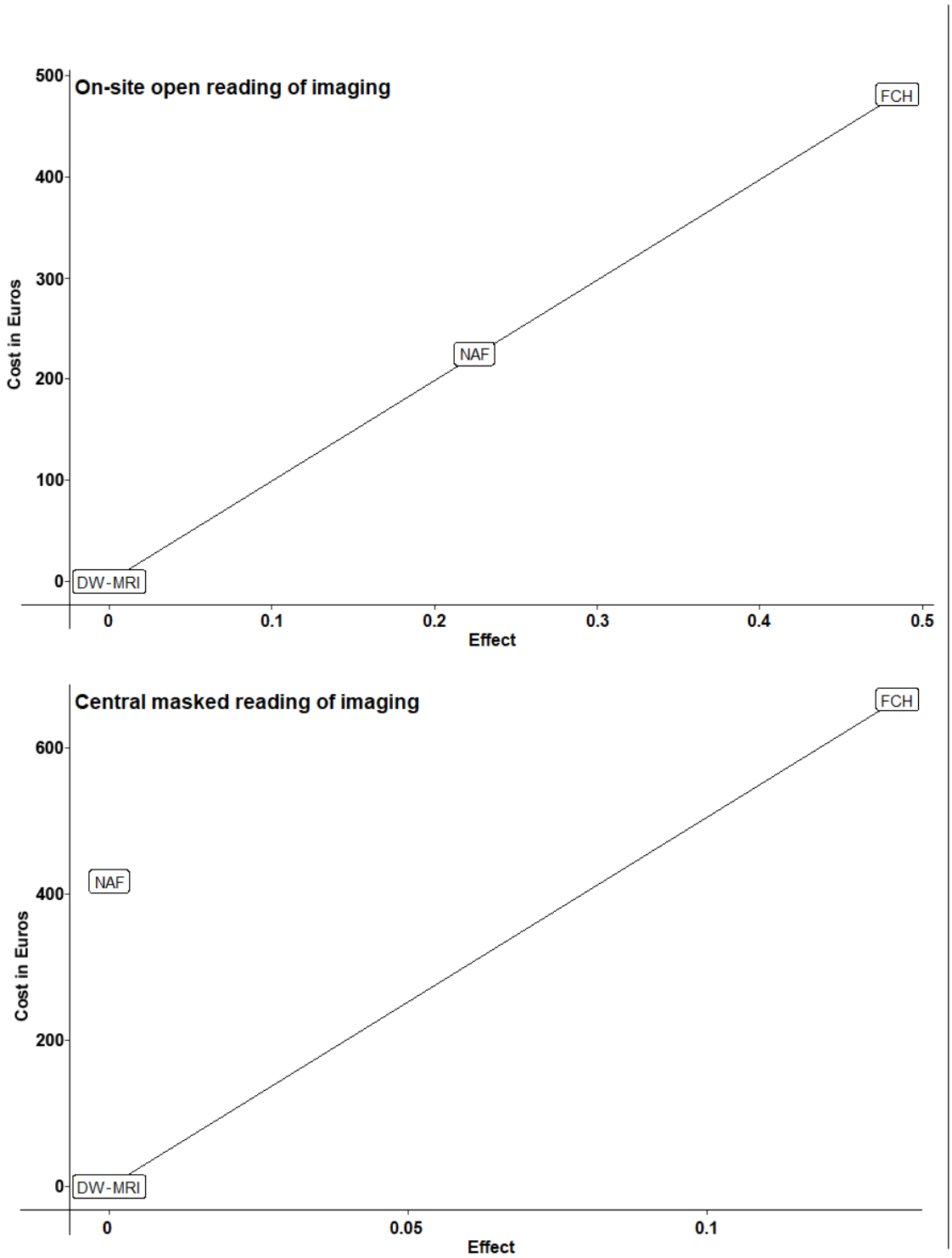


Figure 2 legend: NaF= $^{18}$F-sodium fluoride PET/CT; FCH= $^{18}$F-fluorocholine PET/CT; DW-MRI= diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging

Figure 3 title: Tornado plot presenting uncertainties in costs in Euros within plausible ranges of the 95% confidence intervals

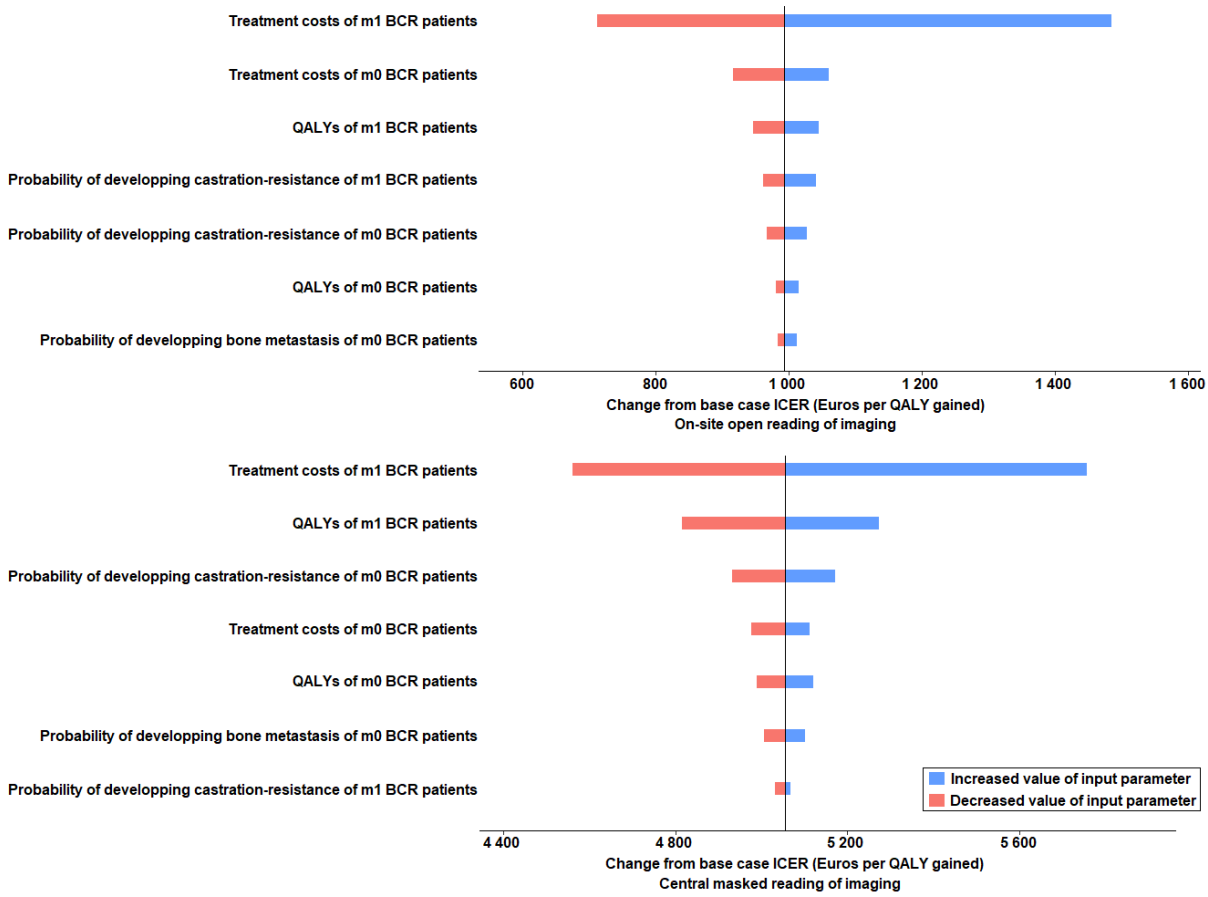


Figure 3 legend: BCR= patients with first biochemical recurrence of prostate cancer; CRPC: patient with castration-resistant prostate cancer; m0 and m1: patient with and without bone metastases, respectively. The vertical line represents the base-case incremental cost-effectiveness ratio (ICER). QALY: quality-adjusted life year

Figure 4 title: Scatter plot showing the uncertainty of the incremental cost-effectiveness ratio in Euros for each imaging modality

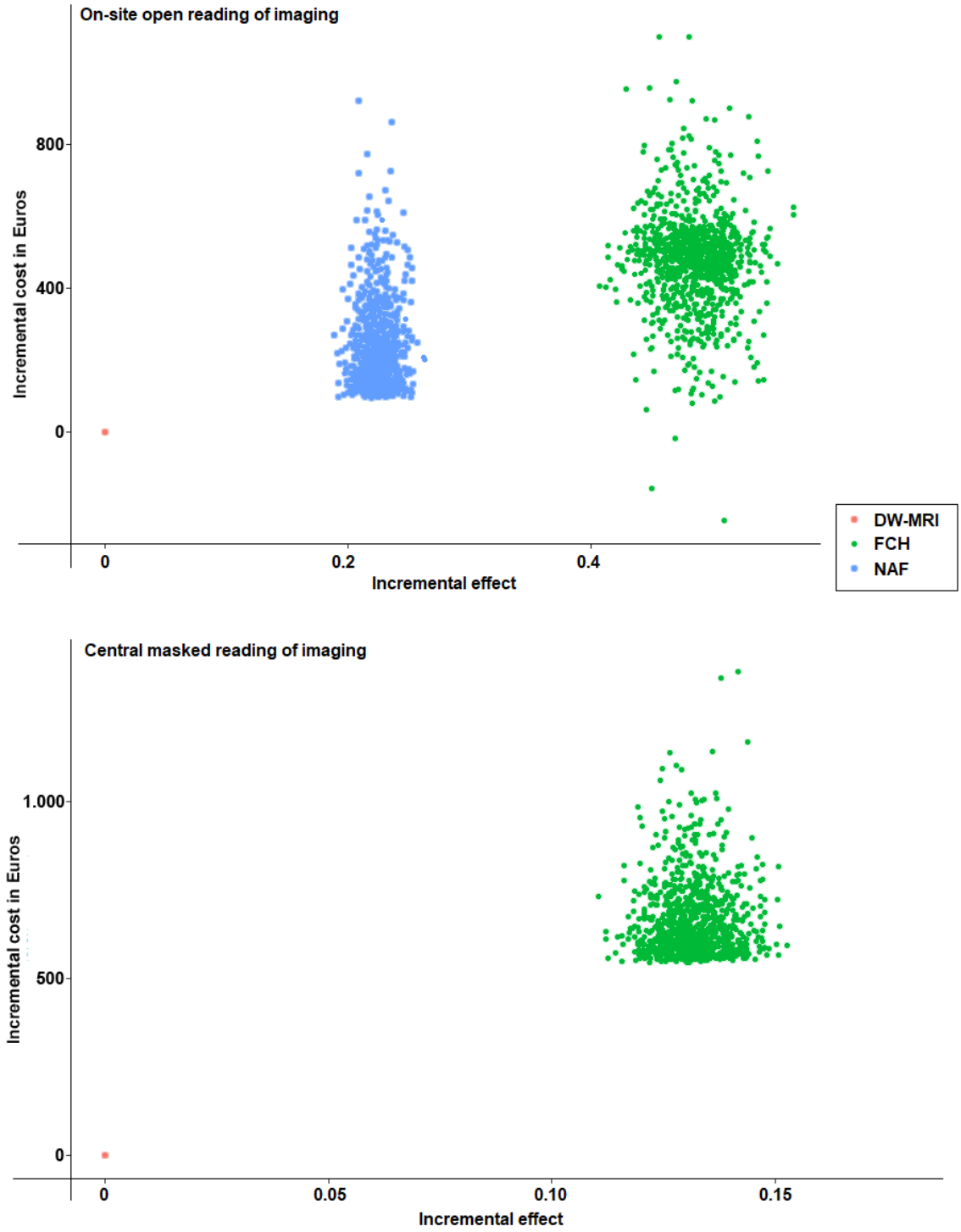


Figure 4 legend: ICER= incremental cost-effectiveness ratio; NaF= $^{18}$F-sodium fluoride PET/CT; FCH= $^{18}$F-fluorocholine PET/CT; DW-MRI= diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging

Figure 5 title: Cost-effectiveness acceptability curves in Euros showing the results of probabilistic sensitivity analyses for each imaging modality

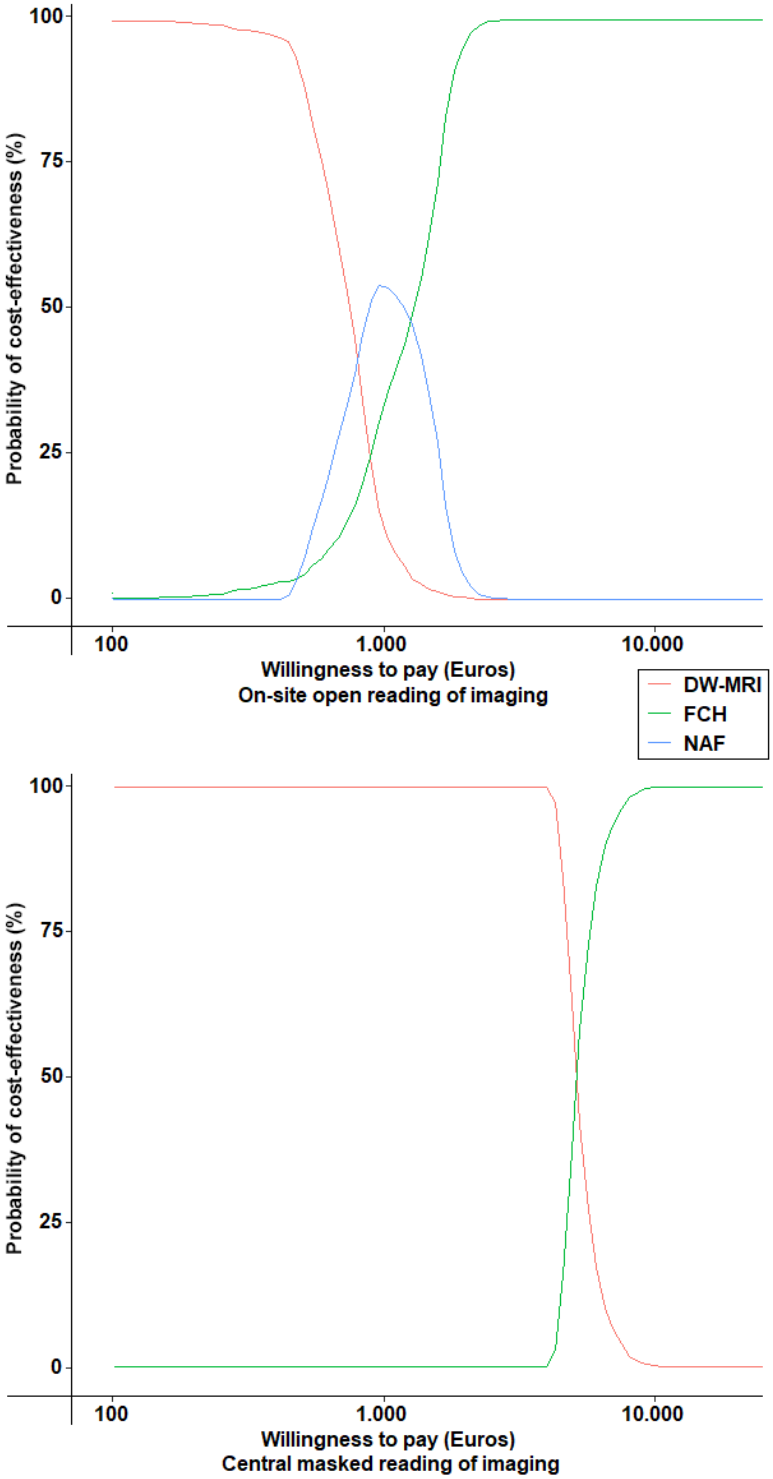


Figure 5 legend: NaF= $^{18}$F-sodium fluoride PET/CT; FCH= $^{18}$F-fluorocholine PET/CT; DW-MRI= diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging

Table 1: Health state annual transition probabilities and utilities used in the model

| | Transition probabilities (95% Confidence Interval) | References |
|---|---|---|
| m0 BCR | | |
| ➔ m1 BCR | 0.0288 (0.0279-0.0297) | Hernandez 2018 (44) |
| ➔ m0 CRPC | 0.0279 (0.0249-0.0308) | Hirst 2012 (46) |
| ➔ m1 CRPC | Combination P(m1 BCR + m0 CRPC) | |
| ➔ m0 BCR Death | French male mortality in 2017 (time-dependant) | Ined.fr (51) |
| On m0 BCR | 1 - others $P_{m0\ BCR}$ | |
| m0 CRPC | | |
| ➔ m1 CRPC | 0.1520 (0.1080-0.1940) | Smith 2005 (95) |
| ➔ m0 CRPC Death | Combination P(0.0413 + French male mortality in 2017) | Hirst 2012, Ined.fr (46,51) |
| On m0 CRPC | 1 – others $P_{m0\ CRPC}$ | |
| m1 BCR | | |
| ➔ m1 CRPC | 0.2055 (0.1813-0.2251) | James 2015 (54) |
| ➔ m1 BCR Death | Combination P(0.1306 + French male mortality in 2017) | James 2015, Ined.fr (51,54) |
| On m1 BCR | 1 – others $P_{m1\ BCR}$ | |
| m1 CRPC | | |
| ➔ m1 CRPC Death | Combination P(0.2933 + French male mortality in 2017) | Fizazi 2011 (31) |
| On m1 CRPC | 1 – others $P_{m1\ CRPC}$ | |

| | Utilities (Standard Deviation) | References |
|---|---|---|
| m0 BCR | 0.89 (0.14) | Torvinen 2013 (102) |
| m0 CRPC | 0.86 (0.17) | Saad 2018 (85) |
| m1 BCR | 0.74 (0.27) | Torvinen 2013 (102) |
| m1 CRPC | 0.83 (0.13) | Lloyd 2015 (65) |
| Death | 0 | |

BCR: biochemical recurrence; CRPC: castration-resistant prostate cancer; m0: patient not metastatic to bone; m1: patient metastatic to bone

Table 2: Annual costs in Euros for non-metastatic and metastatic to bone prostate cancer patients with biochemical recurrence

| Cost item | Patients without bone metastases (n = 48) | Patients with bone metastases (n = 7) |
|---|---|---|
| Androgen deprivation therapy | 523 (364-695) | 691 (244-1165) |
| Hospitalisation costs | | |
| First year (with salvage radiation therapy) | 2601 (1376-4381) | 3706 (491-8138) |
| Other years | 921 (431-1510) | 3706 (631-7973) |
| Total costs | | |
| First year | 3524 (2277-5246) | 4816 (1615-9234) |
| Subsequent years | 1844 (1354-2434) | 4815 (1689-9308) |

Mean annual treatment/management costs with 95% confidence interval. Total costs included hospitalization costs, monitoring costs (office visit, biology and imaging) and drugs costs.

Table 3: Characteristics of included prostate cancer patients with biochemical recurrence

| Parameter | All patients | Patients without bone metastases (m0BCR) | Patients with bone metastases (m1BCR) |
|---|---|---|---|
| n | 55 | 48 | 7 |
| Median age in years [range] | | | |
| At prostate cancer diagnosis | 65 [46-78] | 65 [46-78] | 66[55-76] |
| At first biochemical recurrence | 71 [50-87] | 71 [50-86] | 72 [56-87] |
| | | | |
| Initial group according to d'Amico classification | | | |
| Low risk | 7 (13%) | 7 | 0 |
| Intermediate risk | 23 (42%) | 20 | 3 |
| High risk | 19 (35%) | 15 | 4 |
| Unknown | 6 (10%) | 6 | 0 |
| | | | |
| Initial Gleason score | | | |
| ≤ 6 | 13 (24%) | 13 | 0 |
| 7 | 30 (55%) | 25 | 5 |
| ≥ 8 | 8 (15%) | 8 | 0 |
| Unknown | 4 (6%) | 2 | 2 |
| | | | |
| International Society of Urological Pathologists (ISUP) 2014 grade group | | | |
| 1 | 13 (24%) | 13 | 0 |
| 2 | 17 (30%) | 13 | 4 |
| 3 | 10 (18%) | 10 | 0 |
| 4 | 7 (13%) | 7 | 0 |
| 5 | 1 (2%) | 1 | 0 |
| Unknown | 7 (13%) | 4 | 3 |
| | | | |
| First line treatment | | | |
| Surgery (prostatectomy ± lymph node dissection) | 29 (53%) | 28 | 1 |
| Definitive radiation therapy ± ADT | 19 (35%) | 14 | 5 |
| Other local treatment options* | 7 (12%) | 6 | 1 |
| | | | |
| Median time to biochemical recurrence in months [range] | 89 [4-228] | 92 [4-228] | 87 [6-149] |
| Median PSA serum value at BCR imaging workup ng/ml [range] | 4.7 [0.2-137] | 4.1 [0.2-52] | 16.5 [1.0-137] |
| | | | |
| Management of biochemical recurrence after imaging workup | | | |
| Salvage radiation therapy (prostatic lodge ± pelvic lymph nodes) ± ADT | 8 (15%) | 8 | 0 |
| ADT | 27 (49%) | 22 | 5 |
| Surveillance | 9 (16%) | 9 | 0 |
| Other treatment option** | 11 (20%) | 9 | 2 |

ADT: androgen deprivation therapy; *: 4 brachytherapy and 3 high-intensity focused ultrasound (HIFU); **: 1 pelvic lymph node dissection, 7 HIFU, 1 cryoablation, 1 radiation therapy of an isolated bone metastasis and 1 surgery of 2 lung metastasis

Table 4: Performances of imaging in detecting bone metastases of prostate cancer patients with first biochemical recurrence (patient-base analysis)

| | Se | Sp | PPV | NPV | Accuracy | κ |
|---|---|---|---|---|---|---|
| NaF PET/CT | | | | | | |
| On-site | 71% (5/7) | 92% (44/48) | 56% (5/9) | 96% (44/46) | 89% (49/55) | 0.96 |
| Central | 86% (6/7) | 94% (45/48) | 67% (6/9) | 98% (45/46) | 93% (51/55) | |
| FCH PET/CT | | | | | | |
| On-site | 43% (3/7) | 100% (48/48) | 100% (3/3) | 92% (48/52) | 93% (51/55) | 0.86 |
| Central | 57% (4/7) | 98% (47/48) | 80% (4/5) | 94% (47/50) | 93% (51/55) | |
| DW-MRI | | | | | | |
| On-site | 57% (4/7) | 83% (40/48) | 33% (4/12) | 93% (40/43) | 80% (40/55) | 0.59 |
| Central | 43% (3/7) | 94% (45/48) | 60% (3/5) | 90% (45/50) | 87% (48/55) | |

Se= sensitivity, Sp= specificity, PPV = positive predictive value, NPV = negative predictive value
NaF= $^{18}$F-sodium fluoride, FCH= $^{18}$F-fluorocholine, DW-MRI= diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging
K= Cohen's kappa coefficient

Table 5: Efficiency frontier and summary of cost-effectiveness results

| Efficiency frontier (on-site reading) | MRI with DW-MRI | NaF-PET/CT | FCH-PET/CT |
|---|---|---|---|
| Life expectancy (years) | 5.50 | 5.78 | 6.11 |
| QALYs | 4.45 | 4.67 | 4.93 |
| Cost in Euros | 22160 | 22385 | 22641 |
| ICER: Euros per QALY gained | | 1002 | 993 |

| Efficiency frontier (central reading) | NaF-PET/CT | MRI with DW-MRI | FCH-PET/CT |
|---|---|---|---|
| Life expectancy (years) | 5.87 | 5.87 | 6.03 |
| QALYs | 4.73 | 4.73 | 4.87 |
| Cost in Euros | 22481 | 22063 | 22729 |
| ICER: Euros per QALY gained | dominated | | 5055 |

ICER: Incremental cost-effectiveness ration; QALYs: Quality-adjusted life expectancy

## Additional file 1: FLUPROSTIC study design

**Infrastructure and objectives**

The French multicentre FLUPROSTIC study was carried out through the « Support to Innovative and Costly Therapies » programme and promoted by the "Assistance Publique – Hôpitaux de Paris". The main objective was to compare the diagnostic performance of $^{18}$F-sodium fluoride positron emission tomography/computed tomography (PET/CT), $^{18}$F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted whole-body magnetic resonance imaging (DW-MRI) for the detection of first bone metastasis in prostate cancer (PCa) patients. Five French centres participated in patient recruitment. Imaging was performed in two centres that specialized in cancer imaging (Hôpital Tenon, Paris and ICO René Gauducheau, St-Herblain).

**Patient eligibility**

Nonmetastatic patients with PCa proven by biopsy were eligible. Inclusion was offered to any PCa patient suspicious for bone metastasis in any of the following settings: initial staging, biochemical recurrence without ongoing androgen-deprivation therapy (ADT), or castration-resistant prostate cancer. Patients were considered at risk of developing bone metastases if they presented any of the following situations : initial Gleason score 8–10, time to biochemical recurrence less than 3 years, initial stage T3b or higher, or a prostate-specific antigen (PSA) doubling time less than 3 months.

The exclusion criteria were other progressive neoplasias, therapy change during the imaging workup, imaging workup not completed within 1 month, and contraindications to any of the imaging modalities.

Upon providing informed consent, the patients were scheduled to undergo the 3 studied imaging modalities in a random order, in addition to the standard PCa recurrence workup.

**Follow-up**

Each patient was treated and followed-up by his referring physician after completing the imaging workup according to standards of care (French Association Urology guidelines which are comparable to those of the European Association of Urology).

The follow-up duration was at least 6 months after the imaging workup so that the standard of truth for imaging could be established. The follow-up duration for the medico economic analysis was at least 12 months to obtain real treatment costs.

**Standard of truth for bone metastases**

The presence of bone lesions was recorded in each bone region and summarized in a per-patient approach (presence or absence of bone marrow involvement). The presence of bone marrow involvement was determined during a panel review of all MRI and PET/CT examinations, based on the evaluation of all concurrent clinical, biological, histological and imaging data available, and of follow-up clinico-biological and imaging data obtained at least 6 months after the baseline examinations. The panel comprised one urologist, one radiation oncologist, one radiologist and one nuclear medicine physician, all with more than 10 years of clinical experience in PCa, belonging to Hôpital Tenon and who did not participate in the FLUPROSTIC study. The standard of truth (SOT) was constructed using the following steps for each patient. The panel reviewed MRI and PET/CT examinations, in combination with all concurrent and follow-up clinical, biological and imaging information. The reality of bone metastases (true positive of imaging) was first established based on the concordance of findings on imaging. For cases with at least one discordant reading, the panel reviewed all available material and adjudicated the examinations as being either positive or negative for bone marrow involvement in consensus, mostly by reading the PSA response (more than 50% compared to baseline value) to targeted PCa therapy (excluding ADT) and histological findings, if available.

The reality of the absence of bone metastases (true negative of imaging) was defined as an absence of bone metastasis at 6 months of follow-up according to all available material and adjudicated the examinations as being either positive or negative for bone marrow involvement in consensus.

## Additional file 2: Imaging protocols

### PET/CT

Two PET/CT devices were used: GEMINI TF16 (Philips Medical Systems, Cleveland, Ohio, USA) in Hôpital Tenon and Biograph mCT (Siemens, Erlangen, Germany) in St-Herblain. For $^{18}$F-fluorocholine PET, dynamic images were acquired on the pelvis immediately after radiotracer injection of 2–3 MBq/kg of body mass (8 one-minute images); this step was followed by a "whole-body" acquisition from vertex to mid-thigh 20 minutes after FCH injection. For $^{18}$F-sodium fluoride PET, a whole-body acquisition from vertex to toes was performed 60 min after radiotracer injection of 3–4 MBq/kg of body mass. Low-dose CT without contrast-enhancement was performed prior to PET acquisition (120 kVp, 80 mA.s, slice thickness 2.5 mm, pitch 0.813, rotation time 0.5 s, FOV 600 mm) for attenuation correction and anatomic land-marking.

Duration of the PET images acquisition was 2 min per bed position.

### MRI

Two MRI devices were used: 1.5 T Sonata MR (Siemens, Erlangen, Germany) in Hôpital Tenon and 1.5 T Ingenia (Philips, Best, The Netherlands) in St-Herblain. Patients were placed on the imaging table headfirst in the supine position and were covered with a head and neck coil, spine coils, and multi-element body matrix coils. Coronal 2D whole body T1- and STIR-weighted MR imaging pulse sequences, sagittal T1 and STIR sequences of the whole spine, and a transverse diffusion-weighted MR imaging (DWI) sequence were systematically performed. Detailed sequence parameters are presented in Additional file 2. For whole-boy MRI, five stacks of coronal T1 and STIR images, and axial DWI images were obtained, covering the body from the vertex to mid-thighs in 4 stacks. The whole spine was covered using three sagittal stacks. The DWI images were obtained using a Diffusion Weighted Imaging with Background signal Suppression (DWIBS) acquisition, based on a transversal inversion-recovery spin-echo echo-planar sequence (DWI IR SE-EPI) at 3 b values. The DWIBS images were reformatted in the coronal plane for side-by-side (stitched) analysis with the T1 and STIR images. The total acquisition

time ranged between 38 and 45 minutes. Sequences were performed without contrast-enhancement. Additional optional sequences (transverse T2 TSE sequences for node screening) were not considered for the present study.

| Parameter | Body T1 | Body STIR | Spine T1 | Spine STIR | Body DWI |
|---|---|---|---|---|---|
| Plane | Coronal | Coronal | Sagittal | Sagittal | Transverse |
| Number of stations | 4 | 4 | 4 | 3 | 4 |
| Field of view [mm] | 300x500 | 300x500 | 400x275 | 400x275 | 300x500 |
| Matrix | 384x307 | 256x320 | 384x307 | 336x120 | 112x63 |
| Slice thickness [mm] | 5-6 | 5-6 | 4-5 | 4-5 | 5 |
| Slice gap [%] | 10 | 10 | 10 | 10 | 0 |
| Number of slices | 30 | 30 | 9-11 | 9-11 | 30 |
| Number of averages | 1 | 2 | 1 | 2 | 1 |
| TR [ms] | 550 | 3200 | 550 | 4358 | 3100 |
| TE [ms] | 15 | 50 | 15 | 64 | 63 |
| TSE factor | 4 | 15 | 4 | 30 | - |
| TI [ms] | - | 150 | - | 150 | 150 |
| Fat-suppression technique | - | STIR | - | STIR | STIR |
| b values [sec/mm²] | - | - | - | - | 0-500-1000 |

DWI= high b value diffusion-weighted imaging sequence; STIR= short tau inversion recovery sequence; T1= T1-weighted sequence; TE= echo time; TI= inversion time; TSE= turbo spin echo

Additional file 3: Detailed treatment costs used in the model in Euros

| Cost item | Euros |
|---|---|
| Drug annual costs per patient | |
| Abiraterone acetate | 36859 |
| Bicalutamide | 488 |
| Dutasteride | 232 |
| Estramustine | 1,504 |
| Gosorelin | 1,319 |
| Leuprolide acetate | 1,319 |
| Nilutamide | 1,627 |
| Triptorelin | 1,319 |
| | |
| Inpatients annual costs per diagnosis-related group | |
| Respiratory neoplasme without CC/MCC | 1102 |
| Heart failure and shock with CC | 3877 |
| Medical back problems without MCC | 2215 |
| Medical back problem with MCC | 4391 |
| Transurethral prostatectomy without CC/MCC | 2399 |
| Transurethral prostatectomy with CC/MCC | 3293 |
| Major male pelvic procedure without CC/MCC | 8069 |
| Other male reproductive system or procedure for malignancy without CC/MCC | 2422 |
| Other male reproductive system or procedure excluding malignancy without CC/MCC | 613 |
| Myeloproliferative disorder or poorly differenciated neoplasma without CC/MCC | 6133 |
| | |
| Outpatient per session's costs | |
| Intensity modulated radiotherapy, per session | 165 |
| Stereotactic radiotherapy, per session | 947 |
| Chemotherapy | 1135 |
| | |
| Ambulatory care annual costs | |
| Urologist | 115 |
| Prostate-specific antigen serum level assay | 75 |
| Multiparametric magnetic resonance imaging of the pelvis | 267 |
| PET/CT | 1090 |

CC: complication or comorbidity; MCC: major complication or comorbidity

Treatment costs (drugs, inpatients, outpatients and ambulatory care) in Euros, according available data of French Public Welfare Agency and French National Study of health costs for year 2016 (inpatients and outpatients) and 2017 (drugs and ambulatory care)

Additional file 4: Detailed real production costs in Euros per imaging modality

| Cost item | Euros |
|---|---|
| PET/CT (scans = 3115) | |
| Staff | 60.0 ± 1.2 |
| Supplies | 3.5 ± 0.1 |
| Device depreciation | 75.4 ± 3.8 |
| Sodium $^{18}$F-fluoride (n=164) | 163.5 ± 8.2 |
| $^{18}$F-fluorocholine (n=852) | 742.8 ± 37.1 |
| | |
| MRI (scans =5039) | |
| Staff | 64.8 ± 0.7 |
| Supplies | 0.4 ± 0.2 |
| Device depreciation | 46.6 ± 2.3 |
| Contrast agent | 0 (not used in the study) |

Mean production costs (± standard deviation) in Euros per imaging modality

n = number of scans

# PARTIE 3: SYNTHÈSE DES RÉSULTATS

## 3.1- Evaluation médico-économique des médicaments radiopharmaceutiques

L'évaluation médico-économique consiste en l'établissement d'un ratio des coûts rapport aux avantages que peuvent avoir différents produits, services ou programmes de santé, sur une période de temps définie, dans le but d'aider les décideurs publics à choisir l'alternative entrainant le plus grand bénéfice collectif, mesuré à l'échelle du système de santé, dans les limites des ressources publiques disponibles. Celle-ci est devenue d'autant plus indispensable que les dépenses de santé augmentent d'année en année, pour des raisons plurifactorielles comme le vieillissement de la population ou le prix élevé des nouvelles thérapeutiques ciblées, nécessitant de favoriser les stratégies coût-efficientes.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) s'est vue attribuer en 2008 la mission de publier des recommandations et avis médico-économiques sur les stratégies de soins, de prescription ou de prise en charge les plus efficientes, ce qu'elle a fait dès 2011 en publiant « Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS », guide s'inspirant entre autre des expériences étrangères (43). Parmi ses autres missions, la HAS est tenue, dans certaines conditions, d'évaluer sur le plan médico-économique les médicaments afin qu'ils puissent être pris en charge par l'assurance maladie.

Il était donc logique de soumettre les MRP, produits de santé potentiellement coûteux, à l'évaluation médico-économique afin de promouvoir le développement des plus pertinents, en particulier dans les maladies fréquentes pour lesquelles plusieurs options existent dans la même indication. Ceci est d'autant plus vrai que les MRP utilisés en imagerie ont un impact sur la réflexion diagnostique et la prise de décision thérapeutique, pouvant conduire à des dépenses de santé inutiles en cas de diagnostic incorrect (faux positifs et faux négatifs de l'imagerie).

Le cancer de la prostate, cancer le plus fréquent chez l'homme, nous a paru particulièrement adapté pour débuter ce travail de recherche d'optimisation médico-économique des stratégies d'utilisation des examens TEP/TDM en imagerie oncologique, dans la mesure où plusieurs MRP avaient l'AMM et étaient disponibles en routine clinique pour son exploration. Nous avons donc choisi de comparer l'intérêt du FNa et de la FCH dans la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate, dont l'apparition marque un tournant pronostic dans la maladie, en nous basant sur l'essai national multicentrique FLUPROSTIC coordonné par le service de médecine nucléaire de l'hôpital Tenon. Une imagerie morphologique, l'IRM du « corps entier » avec séquences de diffusion, a complété les modalités d'imageries évaluées au vu de de l'essor de son utilisation dans le cancer de la prostate, bien qu'elle ne fût recommandée par aucun des référentiels.

## 3.2- Evaluation médico-économique de l'imagerie TEP/TDM du cancer de la prostate

### 3.2.1- Médicaments radiopharmaceutiques disponibles pour l'imagerie TEP/TDM

Le FDG est le traceur métabolique le plus utilisé pour la TEP/TDM en oncologie. Son mécanisme d'action est lié à l'augmentation du transport intracellulaire du glucose et à l'activité glycolytique du tissu néoplasique pour ses besoins métaboliques (37). Le cancer de la prostate, cancer d'évolution généralement lente, présente de ce fait une faible avidité pour le FDG. Ainsi, l'intérêt du FDG dans le cancer de la prostate est exclu en routine. Son utilisation se discutera dans quelques indications ultraciblées nécessitant un avis spécialisé.

Le FNa est un marqueur métabolique du remodelage osseux, qui s'accumule dans l'os cortical en échangeant deux ions fluorures avec deux radicaux hydroxyle du cristal d'hydroxyapatite (37). Le métabolisme du FNa est augmenté dans les cellules osseuses tumorales présentant une augmentation de leur activité ostéoblastique et de leur néovascularisation, reflétant ainsi le renouvellement osseux accéléré en réaction à l'envahissement métastatique et non l'activité

proliférative de la métastase elle-même. Les sensibilité et spécificité de la TEP/TDM au FNa pour la détection des métastases osseuses du cancer de la prostate sont de 93-100% et 54-100% respectivement pour le bilan d'extension (chez des patients à haut risque selon d'Amico) (27,83), et de 90% et 90-98% respectivement pour le bilan de la récidive biologique (109). L'impact du FNa sur la décision thérapeutique est évalué à 12.2% en situation de bilan d'extension initial (en prenant en compte tous les groupes de risque selon d'Amico) (45) et 7% en situation de récidive biologique (34). Une des principales limitations de la TEP/TDM au FNa sera bien sûr de ne pouvoir explorer efficacement que l'os.

La choline est un nutriment essentiel assimilé à la classe des vitamines B, substrat extrinsèque de la phosphatidylcholine, précurseur des phospholipides de la membrane cellulaire. L'augmentation du métabolisme de la choline dans les cellules tumorales, rapportée dans de nombreux cancers dont le cancer de la prostate, est due aux augmentations du transport intracellulaire de la choline et de l'activité de l'enzyme choline kinase qui phosphoryle la choline intracellulaire en préalable de sa transformation en phosphatidylcholine par la cytidine triphosphate (37). Les sensibilité et spécificité de la TEP/TDM à la FCH dans le bilan d'extension du cancer de la prostate sont de 45-100% et 95-98% respectivement pour l'atteinte ganglionnaire (10,82) et de 85-91% et 91-96% respectivement pour l'atteinte osseuse (60,83). En situation de récidive biologique, ses performances sont fonction de la valeur de la concentration sérique du PSA au moment de l'examen TEP, les sensibilité et spécificité étant de 84% et 60% respectivement pour un PSA supérieur ou égal à 1.5 ng/ml (14). L'impact de la TEP/TDM à la FCH sur la décision thérapeutique est évalué à 7-15% en situation de bilan d'extension initial (en prenant en compte tous les groupes de risque selon d'Amico) et 39% en situation de récidive biologique (10,34).

La $^{18}$F-fluciclovine, un analogue de la leucine, est transportée à travers la membrane cellulaire par des transporteurs spécifiques d'acides aminés comme les transporteurs LAT-1 et ASCT2,

dont les activités augmentent dans les cellules du cancer de la prostate. L'intérêt de la TEP/TDM dans le bilan d'extension du cancer de la prostate reste controversé. En situation de récidive, ses sensibilité et spécificité rapportées sur 143 patients (143 patients évaluables sur 596 inclus) étaient de 91% et 40% respectivement, les performances étant plus faibles pour une concentration sérique du PSA inférieure à 1 ng/ml (5). Elle impacterait la décision thérapeutique en situation de première récidive biologique dans 64% des cas, dans une étude où les examens TEP étaient positifs chez 56% des patients, détaillant insuffisamment les caractéristiques de la population et ne précisant pas en quoi la $^{18}$F-fluciclovine avait contribué à ce changement (86). Le PSMA est un antigène transmembranaire surexprimé par 90-95% des cancers de la prostate, dont la densité cellulaire augmente dans les hauts grades tumoraux, les maladies métastatiques, dans les cancers de prostate résistants à la castration et comme effet des traitements anti-androgènes dans les cancers de prostate hormono-sensibles (23,32,48,55,71). Récemment, plusieurs ligands de ce récepteur ont été marqués avec des nucléides pour l'imagerie TEP. Le taux de positivité de la TEP/TDM aux ligands du PMSA (représentés dans la plupart des études par le PSMA-11, ligand marqué avec du gallium-68) dans le bilan d'extension du cancer de la prostate est de 40%, pour des sensibilité et spécificité de 64-91% et 67-99% respectivement (15). En situation de récidive biologique, le taux de positivité global de la TEP/TDM aux ligands du PSMA est de 76%, variant en fonction de la valeur de la concentration sérique du PSA au moment de l'examen TEP de 59% en dessous de 1 ng/ml, à 95% au-dessus de 2 ng/ml (81). L'impact sur la décision thérapeutique des ligands du PSMA est évalué à 33% en situation de bilan d'extension initial avant radiothérapie (19) et 63% en situation de récidive biologique (73), jusqu'à 70% en cas de re-stadification de cancer de prostate résistant à la castration (32). Nous remarquerons qu'à l'époque de la conception du protocole FLUPROSTIC en 2010, ni la $^{18}$F-fluciclovine, ni les ligands du PSMA n'étaient disponibles pour l'imagerie du cancer de la prostate. Par ailleurs en 2020, aucun ligand du PSMA n'a encore d'AMM dans aucune

indication d'imagerie du cancer de la prostate, alors que son utilisation est recommandée si possible pour l'imagerie de la récidive biologique du cancer de la prostate par l'EAU (24).

### 3.2.2- Imagerie TEP/TDM du cancer de la prostate et décision thérapeutique

Les performances d'un agent diagnostic, dont les MRP utilisés en imagerie font partie, sont des données importantes mais son impact sur la décision thérapeutique en situation de « vie réelle » reflète mieux son intérêt opérationnel pour le clinicien. L'EMA recommande, en plus de l'évaluation des performances diagnostiques, d'évaluer l'impact sur la pensée diagnostique et sur la décision thérapeutique des agents diagnostics (25). L'impact sur la décision thérapeutique est défini comme la description et la quantification des changements provoqués par le test diagnostique sur la stratégie thérapeutique. À cet effet il est proposé d'utiliser un questionnaire dédié à faire compléter par les cliniciens référents de chaque patient ou une méthodologie dite de « sequential unblinding », nécessitant le recours à un panel d'experts indépendant à qui il est révélé les informations cliniques au fur et à mesure, en leur demandant à chaque étape quelle prise en charge ils auraient préconisé (25). Bien que plus fastidieuse car nécessitant une implication forte de l'ensemble des cliniciens référents, nous avons choisi d'opter pour la méthodologie des questionnaires dédiés, un premier à compléter avant et un second après le bilan d'imagerie, car celle-ci reflète la prise en charge réellement intervenue et non pas une simulée par un « sequential unblinding ». Dans FLUPROSTIC, les patients inclus prospectivement passaient les trois modalités d'imagerie dans un intervalle de temps court, sans modification thérapeutique, pour la même indication (stadification initiale, bilan de la première récidive, bilan d'une résistance à la castration). Les cliniciens indiquaient avant le bilan d'imagerie la stratégie thérapeutique prévue sur un premier questionnaire. Après réalisation des trois imageries, le clinicien indiquait la stratégie thérapeutique retenue, si l'imagerie était responsable de ce changement et si oui quelle(s) technique(s) en étai(en)t la cause, avec la

possibilité d'opter pour une, deux ou les trois modalités. Alors que les performances diagnostiques étaient très bonnes et non statistiquement différentes pour les trois modalités étudiées (sur une approche « par patient » justifiée du fait que la décision thérapeutique se fait en fonction de l'extension globale de la maladie et non en raison d'une seule lésion), la FCH s'est révélée bien plus impactante sur la décision thérapeutique que le FNa (et que l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion osseuses), modifiant celle-ci dans 28% des cas vs 6% pour le FNa, cet impact étant même de 39% vs 7% respectivement en considérant uniquement les patients en situation de première récidive biologique. Les modifications de stratégies concernaient essentiellement les indications de traitements de déprivation androgéniques. Enfin une information importante à prendre en compte est la modification de la décision thérapeutique non motivée par l'imagerie dans 23% des cas (14% chez les patients en première récidive biologique), faisant poser la question de l'importance relative de celle-ci, la nécessité d'éviter de décider dans l'urgence, et peut-être aussi de se poser au moins deux fois la question de la bonne stratégie à adopter avec un temps de réflexion suffisant entre les deux. Dans tous les cas, les stratégies thérapeutiques ont été jugées pertinentes dans 98% des cas, qu'elles aient été impactées ou non par les résultats de l'imagerie.

Pour finir ce travail nous a bien démontré que, malgré des performances globalement comparables des techniques d'imagerie chez les mêmes patients, pour les mêmes indications, la FCH se distinguait nettement par son utilité opérationnelle en impactant la décision thérapeutique.

### 3.2.3- Comparaison coût-utilité des stratégies TEP/TDM dans le cancer de la prostate

La littérature scientifique actuelle sur le sujet est assez hétérogène, même si une tendance évidente à l'harmonisation se dégage ces dernières années, probablement en lien avec la publication de recommandations pour le rapport de ce type d'études (49). Comme précisé un

peu plus haut dans le manuscrit, la HAS a publié en 2011 une vingtaine de recommandations méthodologiques pour les évaluations médico-économiques (43). Nous avons respecté au plus près ces recommandations dans nos choix pour structurer l'analyse, évaluer les résultats, évaluer les coûts, modéliser l'évaluation, discuter les résultats et conclure sur l'étude FLUPROSTIC, dans le but de fournir des résultats valides et applicables pour les décideurs de santé.

Une analyse coût-utilité s'est avérée plus pertinente dans la mesure où la qualité de vie des patients avec un cancer de la prostate était une conséquence indirecte importante des interventions évaluées. En effet, si une imagerie diagnostique n'a pas directement d'effet sur la qualité de vie, les thérapeutiques qu'elle peut entrainer en ont, en particulier les traitements de déprivations androgéniques dont nous avons vu que le déclenchement pouvait être fortement impacté par l'imagerie.

La perspective principale était évidemment celle de l'assurance maladie, d'autant que les interventions réalisées l'étaient en condition de routine clinique. Nous n'avons toutefois pas omis d'évaluer les coûts de productions des examens pour l'hôpital, présentés en supplément dans l'introduction du deuxième article de ce mémoire.

Nous avons choisi d'effectuer notre analyse en considérant les patients en première récidive de cancer de la prostate pour plusieurs raisons. Principalement, la première récidive biologique de cancer de la prostate constituait la plus grande population de patients inclus dans l'étude FLUPROSTIC et l'indication pour laquelle nous venions de démontrer que la décision thérapeutique était la plus impactée par les résultats de l'imagerie.

Trois stratégies d'imagerie modernes disponibles dans cette indication, dont deux MRP et une imagerie morphologique de type IRM, choisie au vu de l'essor de son utilisation dans le cancer de la prostate, ont été comparées.

Dans un contexte de cancérologie, plus particulièrement de cancer de la prostate en première récidive biologique, l'horizon temporel devait nécessairement être « à vie », dans la mesure où tous les patients seraient sources de dépenses de santé sur du très long terme.

Le taux d'actualisation de 4% n'a pas été diminué à 2% au bout de 30 ans vu l'espérance de vie de la population considérée.

Les données mobilisées pour cette analyse étaient françaises vu que les performances de l'imagerie et les coûts provenaient de l'étude française FLUPROSTIC. Les probabilités de transition et les valeurs des QALY utilisées dans le modèle de Markov ont été extraites de la littérature, en essayant de considérer le plus possible les études rapportant des populations comparables à la population française. Des valeurs de QALY évaluées par l'échelle de qualité de vie standardisée EQ-5D ont été privilégiées.

Notre étude a démontré que l'utilisation d'une TEP/TDM à la FCH pour le bilan de la récidive biologique du cancer de la prostate conduisait, comparativement à une TEP/TDM au FNa, à un gain de 0.33 ou 0.16 QALYs en fonction du niveau d'expertise de l'interprétation des imageries, pour des surcoûts de 256€ ou 248€ respectivement. La stratégie d'utilisation d'une TEP/TDM au FNa était même dominée en cas d'interprétation par des experts. De même, les seuils de volonté à payer pour une stratégie TEP/TDM à la FCH ayant 100% de chance d'être la plus coût-utile étaient de 3000€ ou 9000€ par QALY gagné en fonction du niveau d'expertise de l'interprétation des imageries respectivement, en faveur de son adoption au vu des valeurs de références proposées par les différentes institutions (42).

Les coûts de productions directs des examens d'imagerie ont été intégrés dans notre évaluation, mais leur montant s'est montré insignifiant comparativement au montant des traitements entrepris sur un horizon temporel « à vie ». Les coûts indirects n'ont pas été considérés car similaires pour toutes les modalités d'imagerie d'un même centre. Nous avons démontré dans une analyse complémentaire présentée dans l'introduction du deuxième article du présent

mémoire, que la diminution de 20% du coût de la FCH entre 2018 et 2019 rendait rentable pour l'hôpital la production d'examens TEP/TDM à la FCH pour exploration du cancer de la prostate en 2019, contrairement à l'année précédente.

Afin d'évaluer les conséquences économiques à long terme des résultats des imageries, nous avons construit un modèle de Markov basé sur l'évolution naturelle de la maladie. Nous en avons vérifié la validité interne en le faisant calculer l'espérance de vie des patients sans prendre en compte l'arbre décisionnel comportant les performances de l'imagerie, et en comparant les résultats trouvés avec les données d'espérance de vie de la population française.

Les analyses de sensibilité ont montré en toute logique une incertitude importante concernant les coûts de patients métastatiques, dont la prise en charge n'est pas nécessairement standardisée. En effet, celle-ci peut consister en un traitement de déprivation androgénique de première génération, de seconde génération, voire des radiothérapies externes stéréotaxiques chez les patients oligo-métastatiques, traitements dont les coûts sont extrêmement variables.

Pour finir, cette analyse a démontré que l'utilisation de la stratégie TEP/TDM à la FCH, comme imagerie de la première récidive biologique du cancer de la prostate, dominait celle de la TEP/TDM au FNa, et était par ailleurs plus coût-utile que l'IRM « corps entier » avec séquences de diffusion osseuse. La probabilité que la stratégie d'utilisation de la TEP/TDM à la FCH dans cette indication était de 100% pour des seuils de volonté à payer relativement faibles de 3000€ ou 9000€ selon que l'interprétation de l'imagerie était faite par des spécialistes locaux ou des experts respectivement.

### 3.3- Optimisation médico-économique des examens TEP/TDM en oncologie

Dans le système de santé français, tous les examens TEP/TDM sont remboursés le même montant quel que soit le MRP utilisé. Il est donc indispensable de considérer les perspectives

de l'assurance maladie et de l'hôpital pour l'évaluation des coûts, en particulier s'il existe plusieurs MRP disponibles pour la même indication.

Nous avons démontré que le coût d'un examen imagerie, réalisé préalablement à une décision de prise en charge, était minime, n'impactait pas le coût global d'une prise en charge (du point de vue de l'assurance maladie), mais pouvait contribuer à la modifier chez une proportion significative de patients. Il apparait donc que de la perspective de l'assurance maladie française, l'impact médico-économique d'un examen d'imagerie TEP/TDM en imagerie oncologique sera essentiellement lié à son exactitude diagnostique, les conséquences d'une erreur pouvant se répercuter financièrement sur plusieurs années (par exemple, un faux positif pour des métastases osseuses de cancer de la prostate conduisant à un traitement de déprivation androgénique ou un faux négatif pour des métastases osseuses conduisant à des traitements de radiothérapie externe curatifs). Ainsi, en cas de disponibilité de plusieurs MRP pour une même indication d'examen TEP/TDM, nos résultats conduisent à opter pour le plus exact sur le plan des performances. Nous remarquerons que ces conclusions sont probablement valides par extension pour la comparaison d'un examen TEP/TDM, quel que soit le MRP, à une autre modalité d'imagerie dans la même indication.

La situation est différente de la perspective de l'hôpital (par extension celles des centres d'imagerie), pour qui le coût de production ne sera pas le même en fonction du niveau d'activité TEP/TDM et du MRP considéré. En effet, le coût moyen d'un MRP sera variable pour chaque centre et dépendra, entre autres, de la quantité commandée, de l'éloignement du site de production et du coût de production pour l'industriel incluant potentiellement l'amortissement des frais de recherche et développement. Les résultats complémentaires présentés dans ce mémoire ont montré que, pour un gros centre TEP comme l'hôpital Tenon, une baisse de 20% du coût de la FCH entre 2018 et 2019 avait permis de rentabiliser la production d'examens TEP/TDM à la FCH pour exploration du cancer de la prostate. Toutefois, tous les centres

d'imagerie ne peuvent pas forcément négocier leurs marchés des MRP comme l'AP-HP. Aussi, un calcul basé sur une activité nationale annuelle moyenne de l'utilisation d'un MRP dans une indication pourrait permettre de recommander un prix moyen pour qu'un MRP soit rentable à la production par les centres d'imagerie, mais nécessiterait l'instauration de contreparties à l'égard des industriels pour les inciter à baisser certains prix. Cette méthode serait toutefois plus difficilement applicable aux MRP marqués avec du gallium-68, qui nécessitent une logistique plus importante que ceux marqués au fluor-18, incluant l'achat d'un onéreux générateur de germanium-68/gallium-68 à renouveler tous les ans, quel que soit le nombre d'examens produits. Une autre stratégie, actuellement en cours de réflexion, consisterait à rembourser séparément les coûts du MRP et du forfait technique de la TEP. Cette stratégie imposerait de fixer un prix unique pour un MRP par patient et conduirait nécessairement à une baisse du forfait technique TEP et une possible baisse de rentabilité pour certains centres d'imagerie. Le remboursement à part du MRP entrainerait également une augmentation des coûts pour l'assurance maladie et donc potentiellement à une modification de l'aspect coût-efficience ou coût-utilité des MRP. Pour cette stratégie également, l'évaluation du remboursement des MRP marqués avec du gallium-68 serait particulièrement complexe. Enfin, cette stratégie du remboursement à part du MRP demanderait une réflexion majeure sur l'attitude à adopter vis-à-vis des patients non venus passer leur examen TEP/TDM. Actuellement un examen TEP/TDM non fait n'est (à priori) pas côté et donc non facturé à l'assurance maladie, mais le MRP, nécessairement commandé à l'avance, est perdu pour le centre d'imagerie qui compensera partiellement cette perte par le forfait technique des autres examens TEP. Une diminution du forfait technique TEP et un remboursement à part du MRP nécessiterait forcément de décider qui de l'assurance maladie, du centre d'imagerie, voire même du patient, devrait supporter la charge financière d'un examen non fait, quelle qu'en soit la/les raison(s).

# CONCLUSION

L'augmentation importante des demandes d'examens TEP/TDM en oncologie rend indispensable d'évaluer de leur intérêt médico-économique en plus de leur performances diagnostiques, afin d'en optimiser l'utilisation et de ce fait participer à une répartition adéquate des dépenses de santé tout en améliorant la qualité de vie des patients. Cette évaluation devrait se faire au minimum pour chaque indication fréquente, en comparant les médicaments radiopharmaceutiques disponibles et éventuellement l'imagerie de référence si ce n'est pas un examen TEP/TDM.

En France, de la perspective de l'assurance maladie qui rembourse actuellement tous les examens TEP/TDM du même montant quel que soit le médicament radiopharmaceutique utilisé, l'intérêt médico-économique résidera dans l'adoption de la stratégie d'imagerie la plus exacte sur le plan des performances diagnostiques dans une indication donnée, c'est-à-dire celle faisant le moins d'erreur diagnostique et entrainant donc le moins de dépenses inutiles. Toutefois, pour une rentabilité optimale, cette stratégie devra également avoir un impact suffisant sur la décision thérapeutique, niveau d'impact qui justifiera le recours à l'imagerie et qui sera à définir en fonction de la fréquence de l'indication.

En revanche, l'intérêt médico-économique ne sera pas nécessairement le même de la perspective de l'hôpital et d'une manière générale des centres d'imagerie TEP. En effet, le coût de production des examens TEP/TDM variant principalement en fonction du coût d'achat du médicament radiopharmaceutique, il constituera nécessairement un frein au développement de l'utilisation de l'examen, même dans une indication fréquente pour laquelle les performances diagnostiques sont démontrées et l'impact sur la décision thérapeutique important. Ce coût de production pourra même varier de manière très importante en fonction des centres pour les médicaments radiopharmaceutiques marqués avec du gallium-68, pour lesquels l'engouement

est actuellement croissant, mais qui nécessitent au minimum l'acquisition annuelle d'un coûteux générateur de germanium-68/gallium-68 dont l'amortissement dépendrait beaucoup du nombre d'examens produits.

Une réflexion quant à la bonne stratégie de remboursement de ces examens utilisant des médicaments radiopharmaceutiques pour l'imagerie TEP/TDM, aux bonnes performances diagnostiques et impactant la décision thérapeutique, sera donc indispensable pour permettre à un maximum de centres d'imagerie de les proposer.

Enfin, l'arrivée des applications théranostiques en médecine nucléaire, impliquant la caractérisation par l'imagerie de l'expression d'un récepteur spécifique par la cellule tumorale dans l'optique d'un traitement ciblé, rendra indispensable l'extension des évaluations médico-économiques à l'ensemble des médicaments radiopharmaceutiques, ceux destinés à la thérapie ciblée étant particulièrement onéreux.

# PERSPECTIVES

Plusieurs études concernant l'optimisation des stratégies d'utilisation des médicaments radiopharmaceutiques en TEP/TDM ou en radiothérapie interne vectorisée, qu'ils aient une autorisation de mise sur le marché ou non, sont actuellement en cours ou prévues. L'objectif restera l'aide à l'essor des différents médicaments radiopharmaceutiques pour une plus grande accessibilité au niveau national.

Une étude de phase III comparant prospectivement la TEP/TDM à la choline marquée au fluor-18 et la TEP/TDM utilisant un ligand du PSMA marqué au fluor-18 chez les patients présentant une récidive biologique de cancer de la prostate est actuellement en cours. Le modèle médico-économique développé au cours de ce travail pourra être utilisé comme base de travail, mis à jour des données de coût. Il est également prévu de développer ce modèle pour pouvoir étudier l'intérêt des imageries TEP/TDM dès la stadification initiale du cancer de la prostate.

D'autres pathologies cancéreuses pourront également bénéficier de notre expertise de l'optimisation médico-économique des examens TEP/TDM en comparant les différents médicaments radiopharmaceutiques disponibles dans une indication donnée, même si celle-ci est moins fréquente. Ceci nécessitera la construction de nouveaux modèles ou l'adaptation de modèles existants, tâches qui pourront être confiées à des étudiants pour les former dans ce domaine.

# BIBLIOGRAPHIE


1. Adeleke S, Latifoltojar A, Sidhu H, Galazi M, Shah TT, Clemente J, et al. Localising occult prostate cancer metastasis with advanced imaging techniques (LOCATE trial): a prospective cohort, observational diagnostic accuracy trial investigating whole-body magnetic resonance imaging in radio-recurrent prostate cancer. BMC Med Imaging. 15 2019;19(1):90.

2. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, Eder M, Eisenhut M, Linhart HG, et al. Comparison of PET imaging with a 68Ga-labelled PSMA ligand and 18F-choline-based PET/CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014;41:11-20.

3. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Référentiel national de coûts des prises en charge (ENC) [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: https://www.scansante.fr/applications/donnees-de-couts

4. Association Française d'Urologie. Recommandations de l'A.F.U. classées par année | Urofrance [Internet]. [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: https://www.urofrance.org/outils-et-recommandations/recommandations/recommandations-afu/classees-par-annee.html

5. Bach-Gansmo T, Nanni C, Nieh PT, Zanoni L, Bogsrud TV, Sletten H, et al. Multisite Experience of the Safety, Detection Rate and Diagnostic Performance of Fluciclovine (18F) Positron Emission Tomography/Computerized Tomography Imaging in the Staging of Biochemically Recurrent Prostate Cancer. J Urol. 2017;197(3 Pt 1):676-83.

6. Bae S, Karnon J, Crane G, Bessen T, Desai J, Crowe P, et al. Cost-effectiveness analysis of imaging surveillance in stage II and III extremity soft tissue sarcoma: an Australian perspective. Cost Eff Resour Alloc CE [Internet]. 3 févr 2020 [cité 10 mars 2020];18. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6998821/

7. Barchetti F, Stagnitti A, Megna V, Al Ansari N, Marini A, Musio D, et al. Unenhanced whole-body MRI versus PET-CT for the detection of prostate cancer metastases after primary treatment. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016;20(18):3770-6.

8. Barnett CL, Davenport MS, Montgomery JS, Kunju LP, Denton BT, Piert M. 18F-Choline PET/mpMRI for Detection of Clinically Significant Prostate Cancer: Part 2. Cost-Effectiveness Analysis. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. déc 2019;60(12):1705-12.

9. Barocas DA, Bensink ME, Berry K, Musa Z, Bodnar C, Dann R, et al. Economic evaluation of diagnostic localization following biochemical prostate cancer recurrence. Int J Technol Assess Health Care. oct 2014;30(4):345-53.

10. Beheshti M, Imamovic L, Broinger G, Vali R, Waldenberger P, Stoiber F, et al. 18F choline PET/CT in the preoperative staging of prostate cancer in patients with intermediate or high risk of extracapsular disease: a prospective study of 130 patients. Radiology. mars 2010;254(3):925-33.

11. Beheshti M, Vali R, Waldenberger P, Fitz F, Nader M, Loidl W, et al. Detection of bone metastases in patients with prostate cancer by 18F fluorocholine and 18F fluoride PET-CT: a comparative study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. oct 2008;35(10):1766-74.

12. Ceci F, Herrmann K, Castellucci P, Graziani T, Bluemel C, Schiavina R, et al. Impact of 11C-choline PET/CT on clinical decision making in recurrent prostate cancer: results from a retrospective two-centre trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. déc 2014;41(12):2222-31.

13. Cerci JJ, Trindade E, Pracchia LF, Pitella FA, Linardi CCG, Soares J, et al. Cost effectiveness of positron emission tomography in patients with Hodgkin's lymphoma in unconfirmed complete remission or partial remission after first-line therapy. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 10 mars 2010;28(8):1415-21.

14. Cimitan M, Evangelista L, Hodolič M, Mariani G, Baseric T, Bodanza V, et al. Gleason score at diagnosis predicts the rate of detection of 18F-choline PET/CT performed when biochemical evidence indicates recurrence of prostate cancer: experience with 1,000 patients. J Nucl Med. févr 2015;56(2):209-15.

15. Corfield J, Perera M, Bolton D, Lawrentschuk N. 68Ga-prostate specific membrane antigen (PSMA) positron emission tomography (PET) for primary staging of high-risk prostate cancer: a systematic review. World J Urol. avr 2018;36(4):519-27.

16. Cornford P, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Santis MD, Gross T, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part II: treatment of relapsing, metastatic, and castration-resistant prostate cancer. Eur Urol. 1 avr 2017;71(4):630-42.

17. Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi L. Nuclear Medicine in Prostate Cancer: A New Era for Radiotracers. World J Nucl Med. 2018;17(2):70-8.

18. D'Amico AV, Moul J, Carroll PR, Sun L, Lubeck D, Chen M-H. Prostate specific antigen doubling time as a surrogate end point for prostate cancer specific mortality following radical prostatectomy or radiation therapy. J Urol. nov 2004;172(5 Pt 2):S42-46; discussion S46-47.

19. Dewes S, Schiller K, Sauter K, Eiber M, Maurer T, Schwaiger M, et al. Integration of 68Ga-PSMA-PET imaging in planning of primary definitive radiotherapy in prostate cancer: a retrospective study. Radiat Oncol Lond Engl [Internet]. 26 mai 2016 [cité 13 janv 2017];11. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4882861/

20. Dietlein M, Weber K, Gandjour A, Moka D, Theissen P, Lauterbach KW, et al. Cost-effectiveness of FDG-PET for the management of solitary pulmonary nodules: a decision analysis based on cost reimbursement in Germany. Eur J Nucl Med. oct 2000;27(10):1441-56.

21. Dinan MA, Curtis LH, Carpenter WR, Biddle AK, Abernethy AP, Patz EF, et al. Redistribution of health care costs after the adoption of positron emission tomography among medicare beneficiaries with non-small-cell lung cancer, 1998-2005. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. avr 2014;9(4):512-8.

22. Eichler H-G, Pétavy F, Pignatti F, Rasi G. Access to Patient-Level Trial Data — A Boon to Drug Developers. N Engl J Med. 24 oct 2013;369(17):1577-9.

23. Emmett L, Willowson K, Violet J, Shin J, Blanksby A, Lee J. Lutetium 177 PSMA radionuclide therapy for men with prostate cancer: a review of the current literature and discussion of practical aspects of therapy. J Med Radiat Sci. mars 2017;64(1):52-60.

24. European Association of Urology. EAU Guidelines: Oncology Guidelines [Internet]. Uroweb. [cité 11 déc 2019]. Disponible sur: https://uroweb.org/individual-guidelines/oncology-guidelines/

25. European Medicine Agency. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents [Internet]. Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. 2009 [cité 14 mai 2018]. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/ema/

26. Evangelista L, Cuppari L, Zattoni F, Mansi L, Bombardieri E. The future of choline PET in the era of prostate specific membrane antigen. Q J Nucl Med Mol Imaging Off Publ Ital Assoc Nucl Med AIMN Int Assoc Radiopharmacol IAR Sect Soc Of. mars 2019;63(1):19-28.

27. Even-Sapir E, Metser U, Mishani E, Lievshitz G, Lerman H, Leibovitch I. The detection of bone metastases in patients with high-risk prostate cancer: 99mTc-MDP Planar bone scintigraphy, single- and multi-field-of-view SPECT, 18F-fluoride PET, and 18F-fluoride PET/CT. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. févr 2006;47(2):287-97.

28. von Eyben FE, Kairemo K. Acquisition with 11C-choline and 18F-fluorocholine PET/CT for patients with biochemical recurrence of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. Ann Nucl Med. 2016;30:385-92.

29. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. Int J Cancer. 1 mars 2015;136(5):E359-386.

30. Filipović-Pierucci A, Zarca K, Durand-Zaleski I. Markov Models for Health Economic Evaluations: The R Package heemod. ArXiv170203252 Stat [Internet]. 10 févr 2017 [cité 26 mars 2019]; Disponible sur: http://arxiv.org/abs/1702.03252

31. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. The Lancet. 2011;377(9768):813–822.

32. Fourquet A, Aveline C, Cussenot O, Créhange G, Montravers F, Talbot J-N, et al. 68Ga-PSMA-11 PET/CT in restaging castration-resistant nonmetastatic prostate cancer: detection rate, impact on patients' disease management and adequacy of impact. Sci Rep. déc 2020;10(1):2104.

33. Gambhir SS, Shepherd JE, Shah BD, Hart E, Hoh CK, Valk PE, et al. Analytical decision model for the cost-effective management of solitary pulmonary nodules. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. juin 1998;16(6):2113-25.

34. Gauthé M, Aveline C, Lecouvet F, Michaud L, Rousseau C, Tassart M, et al. Impact of sodium 18F-fluoride PET/CT, 18F-fluorocholine PET/CT and whole-body diffusion-weighted MRI on the management of patients with prostate cancer suspicious for metastasis: a prospective multicentre study. World J Urol [Internet]. 31 oct 2018 [cité 3 nov 2018]; Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/s00345-018-2547-5

35. Gauthé M, Belissant O, Girard A, Zhang Yin J, Ohnona J, Cottereau A-S, et al. TEP/TDM et récidive biologique d'adénocarcinome prostatique : apport du 68Ga-PSMA-11 lorsque la 18F-fluorocholine n'est pas contributive. Prog En Urol. juin 2017;27(8-9):474-81.

36. Gauthé M, Bélissant O, Zhang Yin J, Cottereau AS, Nataf V, Ohnona J, et al. TEP/TDM au 68Ga-PSMA-11 quand la 18F-fluorocholine ne localise pas la récidive biologique du cancer de la prostate : à propos d'un cas et revue de la littérature. Médecine Nucl [Internet]. août 2017 [cité 14 août 2017]; Disponible sur: http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928125817302991

37. Gauthé M, Cachin F. Imagerie nucléaire du bilan d'extension du cancer de la prostate. EMC - Urol. avr 2019;10-[Article 18-510-A-13].

38. Gauthé M, Zarca K, Aveline C, Lecouvet F, Balogova S, Cussenot O, et al. Comparison of 18F-sodium fluoride PET/CT, 18F-fluorocholine PET/CT and diffusion-weighted MRI for the detection of bone metastases in recurrent prostate cancer: a cost-effectiveness analysis in France. BMC Med Imaging. déc 2020;20(1):25.

39. Gerke O, Poulsen MH, Høilund-Carlsen PF. Added value of cost-utility analysis in simple diagnostic studies of accuracy: 18F-fluoromethylcholine PET/CT in prostate cancer staging. Am J Nucl Med Mol Imaging. 15 janv 2015;5(2):183-94.

40. Gillebert Q, Huchet V, Rousseau C, Cochet A, Olivier P, Courbon F, et al. 18F-fluorocholine PET/CT in patients with occult biochemical recurrence of prostate cancer: Detection rate, impact on management and adequacy of impact. A prospective multicentre study. Gelovani JG, éditeur. PLOS ONE. 9 févr 2018;13(2):e0191487.

41. Gordon LG, Elliott TM, Joshi A, Williams ED, Vela I. Exploratory cost-effectiveness analysis of 68Gallium-PSMA PET/MRI-based imaging in patients with biochemical recurrence of prostate cancer. Clin Exp Metastasis. 17 févr 2020; DOI:10.1007/s10585-020-10027-1

42. Haute Autorité de Santé. Valeurs de références pour l'évaluation économique en santé [Internet]. 2014. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/

43. Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. [cité 21 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/

44. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. BMC Cancer. déc 2018;18(1):44.

45. Hillner BE, Siegel BA, Hanna L, Duan F, Shields AF, Coleman RE. Impact of 18F-fluoride PET in patients with known prostate cancer: initial results from the National Oncologic PET Registry. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. avr 2014;55(4):574-81.

46. Hirst CJ, Cabrera C, Kirby M. Epidemiology of castration resistant prostate cancer: a longitudinal analysis using a UK primary care database. Cancer Epidemiol. déc 2012;36(6):e349-53.

47. Hodolic M, Michaud L, Huchet V, Balogova S, Nataf V, Kerrou K, et al. Consequence of the introduction of routine FCH PET/CT imaging for patients with prostate cancer: a dual centre survey. Radiol Oncol. mars 2014;48(1):20-8.

48. Hope TA, Truillet C, Ehman EC, Afshar-Oromieh A, Aggarwal R, Ryan CJ, et al. 68Ga-PSMA-11 PET imaging of response to androgen receptor inhibition: first human experience. J Nucl Med. 1 janv 2017;58(1):81-4.

49. Husereau D, Drummond M, Petrou S, Carswell C, Moher D, Greenberg D, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS)—Explanation and Elaboration: A Report of the ISPOR Health Economic Evaluation Publication Guidelines Good Reporting Practices Task Force. Value Health. mars 2013;16(2):231-50.

50. Institut de veille sanitaire - Santé Publique France. Cancers [Internet]. 2018 [cité 26 déc 2018]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/

51. Institut national de la statistique et des études économiques. Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française [Internet]. [cité 14 mai 2019]. Disponible sur: https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937

52. Institut National du Cancer. Recommandations et outils d'aide à la pratique - Professionnels de santé [Internet]. [cité 10 mars 2020]. Disponible sur: https://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/

53. Jambor I, Kuisma A, Ramadan S, Huovinen R, Sandell M, Kajander S, et al. Prospective evaluation of planar bone scintigraphy, SPECT, SPECT/CT, 18F-NaF PET/CT and whole body 1.5T MRI, including DWI, for the detection of bone metastases in high risk breast and prostate cancer patients: SKELETA clinical trial. Acta Oncol Stockh Swed. 2016;55(1):59-67.

54. James ND, Spears MR, Clarke NW, Dearnaley DP, De Bono JS, Gale J, et al. Survival with newly diagnosed metastatic prostate cancer in the « docetaxel era »: data from 917 patients in the control arm of the STAMPEDE trial (MRC PR08, CRUK/06/019). Eur Urol. juin 2015;67(6):1028-38.

55. Kasperzyk JL, Finn SP, Flavin R, Fiorentino M, Lis R, Hendrickson WK, et al. Prostate-specific membrane antigen protein expression in tumor tissue and risk of lethal prostate cancer. Cancer Epidemiol Prev Biomark. 1 déc 2013;22(12):2354-63.

56. Kjölhede H, Ahlgren G, Almquist H, Liedberg F, Lyttkens K, Ohlsson T, et al. Combined 18F-fluorocholine and 18F-fluoride positron emission tomography/computed tomography imaging for staging of high-risk prostate cancer. BJU Int. nov 2012;110(10):1501-6.

57. Klose T, Leidl R, Buchmann I, Brambs HJ, Reske SN. Primary staging of lymphomas: cost-effectiveness of FDG-PET versus computed tomography. Eur J Nucl Med. oct 2000;27(10):1457-64.

58. Koleva-Kolarova RG, Greuter MJW, Feenstra TL, Vermeulen KM, de Vries EFJ, Parkin D, et al. Molecular imaging with positron emission tomography and computed tomography (PET/CT) for selecting first-line targeted treatment in metastatic breast cancer: a cost-effectiveness study. Oncotarget. 13 avr 2018;9(28):19836-46.

59. Krug B, Crott R, Roch I, Lonneux M, Beguin C, Baurain J-F, et al. Cost-effectiveness analysis of FDG PET-CT in the management of pulmonary metastases from malignant melanoma. Acta Oncol Stockh Swed. 2010;49(2):192-200.

60. Langsteger W, Balogova S, Huchet V, Beheshti M, Paycha F, Egrot C, et al. Fluorocholine (18F) and sodium fluoride (18F) PET/CT in the detection of prostate cancer: prospective comparison of diagnostic performance determined by masked reading. Q J Nucl Med Mol Imaging. août 2011;55(4):448-57.

61. L'Assurance Maladie. Base des Médicaments et Informations Tarifaires [Internet]. [cité 13 févr 2019]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI

62. Lecouvet FE, Simon M, Tombal B, Jamart J, Vande Berg BC, Simoni P. Whole-body MRI (WB-MRI) versus axial skeleton MRI (AS-MRI) to detect and measure bone metastases in prostate cancer (PCa). Eur Radiol. déc 2010;20(12):2973-82.

63. Lejeune C, Al Zahouri K, Woronoff-Lemsi M-C, Arveux P, Bernard A, Binquet C, et al. Use of a decision analysis model to assess the medicoeconomic implications of FDG PET imaging in diagnosing a solitary pulmonary nodule. Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care. sept 2005;6(3):203-14.

64. Lejeune C, Bismuth MJ, Conroy T, Zanni C, Bey P, Bedenne L, et al. Use of a decision analysis model to assess the cost-effectiveness of 18F-FDG PET in the management of metachronous liver metastases of colorectal cancer. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. déc 2005;46(12):2020-8.

65. Lloyd AJ, Kerr C, Penton J, Knerer G. Health-Related Quality of Life and Health Utilities in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Survey Capturing Experiences from a Diverse Sample of UK Patients. Value Health. déc 2015;18(8):1152-7.

66. Macpherson RE, Pratap S, Tyrrell H, Khonsari M, Wilson S, Gibbons M, et al. Retrospective audit of 957 consecutive 18F-FDG PET–CT scans compared to CT and MRI in 493 patients with different histological subtypes of bone and soft tissue sarcoma. Clin Sarcoma Res [Internet]. 9 avr 2018 [cité 10 mars 2020];8. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086048/

67. Mansueto M, Grimaldi A, Mangili G, Picchio M, Giovacchini G, Viganò R, et al. Positron emission tomography/computed tomography introduction in the clinical management of patients with suspected recurrence of ovarian cancer: a cost-effectiveness analysis. Eur J Cancer Care (Engl). nov 2009;18(6):612-9.

68. Mayerhoefer ME, Prosch H, Beer L, Tamandl D, Beyer T, Hoeller C, et al. PET/MRI versus PET/CT in oncology: a prospective single-center study of 330 examinations focusing on implications for patient management and cost considerations. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2020;47(1):51-60.

69. Mehanna H, McConkey CC, Rahman JK, Wong W-L, Smith AF, Nutting C, et al. PET-NECK: a multicentre randomised Phase III non-inferiority trial comparing a positron emission tomography-computerised tomography-guided watch-and-wait policy with planned neck dissection in the management of locally advanced (N2/N3) nodal metastases in patients with squamous cell head and neck cancer. Health Technol Assess Winch Engl. 2017;21(17):1-122.

70. Meng Y, Ward S, Cooper K, Harnan S, Wyld L. Cost-effectiveness of MRI and PET imaging for the evaluation of axillary lymph node metastases in early stage breast cancer. Eur J Surg Oncol EJSO. janv 2011;37(1):40-6.

71. Minner S, Wittmer C, Graefen M, Salomon G, Steuber T, Haese A, et al. High level PSMA expression is associated with early PSA recurrence in surgically treated prostate cancer. The Prostate. 15 févr 2011;71(3):281-8.

72. Mohler JL, Higano CS, Pugh TJ. NCCN Guidelines - Prostate Cancer. 2019;166. [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: [Internet]. [cité 3 mai 2018]. Disponible sur: https://www.nccn.org/patient

73. Morigi JJ, Stricker PD, Leeuwen PJ van, Tang R, Ho B, Nguyen Q, et al. Prospective comparison of 18F-fluoromethylcholine versus 68Ga-PSMA PET/CT in prostate cancer patients who have rising PSA after curative treatment and are being considered for targeted therapy. J Nucl Med. 2015;56:1185-90.

74. Mosavi F, Johansson S, Sandberg DT, Turesson I, Sörensen J, Ahlström H. Whole-body diffusion-weighted MRI compared with (18)F-NaF PET/CT for detection of bone metastases in patients with high-risk prostate carcinoma. AJR Am J Roentgenol. nov 2012;199(5):1114-20.

75. Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, Briers E, Cumberbatch MG, De Santis M, et al. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent. Eur Urol. 1 avr 2017;71(4):618-29.

76. National Comprehensive Cancer Networ. Guidelines for treatment of Cancer by site. [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: https ://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site

77. Nitsch S, Hakenberg OW, Heuschkel M, Dräger D, Hildebrandt G, Krause BJ, et al. Evaluation of Prostate Cancer with 11C- and 18F-Choline PET/CT: Diagnosis and Initial Staging. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 2016;57(Suppl 3):38S-42S.

78. Nørgaard M, Jensen AØ, Jacobsen JB, Cetin K, Fryzek JP, Sørensen HT. Skeletal related events, bone metastasis and survival of prostate cancer: a population based cohort study in Denmark (1999 to 2007). J Urol. juill 2010;184(1):162-7.

79. Padhani AR, Lecouvet FE, Tunariu N, Koh D-M, De Keyzer F, Collins DJ, et al. METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: Practical Guidelines for Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-body Magnetic Resonance Imaging-based Evaluations of Multiorgan Involvement in Advanced Prostate Cancer. Eur Urol. janv 2017;71(1):81-92.

80. Park KC, Schwimmer J, Shepherd JE, Phelps ME, Czernin JR, Schiepers C, et al. Decision Analysis for the Cost-Effective Management of Recurrent Colorectal Cancer. Ann Surg. mars 2001;233(3):310-9.

81. Perera M, Papa N, Roberts M, Williams M, Udovicich C, Vela I, et al. Gallium-68 prostate-specific membrane antigen positron emission tomography in advanced prostate cancer-Updated diagnostic utility, sensitivity, specificity, and distribution of prostate-specific membrane antigen-avid lesions: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol. 2020 Apr;77(4):403-417.

82. Poulsen MH, Bouchelouche K, Gerke O, Petersen H, Svolgaard B, Marcussen N, et al. [18F]-fluorocholine positron-emission/computed tomography for lymph node staging of patients with prostate cancer: preliminary results of a prospective study. BJU Int. sept 2010;106(5):639-43; discussion 644.

83. Poulsen MH, Petersen H, Høilund-Carlsen PF, Jakobsen JS, Gerke O, Karstoft J, et al. Spine metastases in prostate cancer: comparison of technetium-99m-MDP whole-body bone scintigraphy, [(18) F]choline positron emission tomography(PET)/computed tomography (CT) and [(18) F]NaF PET/CT. BJU Int. déc 2014;114(6):818-23.

84. Royce TJ, Punglia RS, Chen AB, Patel SA, Thornton KA, Raut CP, et al. Cost-Effectiveness of Surveillance for Distant Recurrence in Extremity Soft Tissue Sarcoma. Ann Surg Oncol. oct 2017;24(11):3264-70.

85. Saad F, Cella D, Basch E, Hadaschik BA, Mainwaring PN, Oudard S, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of the SPARTAN randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. oct 2018;19(10):1404-16.

86. Scarsbrook AF, Bottomley D, Teoh EJ, Bradley KM, Payne H, Afaq A, et al. Effect of 18F-Fluciclovine Positron Emission Tomography on the Management of Patients With Recurrence of Prostate Cancer: Results From the FALCON Trial. Int J Radiat Oncol. févr 2020;S0360301620302030.

87. Scholte M, Barentsz JO, Sedelaar JPM, Gotthardt M, Grutters JPC, Rovers MM. Modelling Study with an Interactive Model Assessing the Cost-effectiveness of 68Ga Prostate-specific Membrane Antigen Positron Emission Tomography/Computed Tomography and Nano Magnetic Resonance Imaging for the Detection of Pelvic Lymph Node Metastases in Patients with Primary Prostate Cancer. Eur Urol Focus. 27 févr 2019; pii: S2405-4569(19)30033-1

88. Schwenck J, Olthof S-C, Pfannenberg C, Reischl G, Wegener D, Marzec J, et al. Intention-to-Treat Analysis of 68Ga-PSMA and 11C-Choline PET/CT Versus CT for Prostate Cancer Recurrence After Surgery. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med. oct 2019;60(10):1359-65.

89. Segard T, Morandeau LM, Geelhoed EA, Francis RJ. 68 Ga-somatostatin analogue PET-CT: Analysis of costs and benefits in a public hospital setting. J Med Imaging Radiat Oncol. févr 2018;62(1):57-63.

90. Sheikhbahaei S, Mena E, Yanamadala A, Reddy S, Solnes LB, Wachsmann J, et al. The Value of FDG PET/CT in Treatment Response Assessment, Follow-Up, and Surveillance of Lung Cancer. AJR Am J Roentgenol. févr 2017;208(2):420-33.

91. Shen G, Deng H, Hu S, Jia Z. Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. Skeletal Radiol. nov 2014;43(11):1503-13.

92. Singh D, Yi WS, Brasacchio RA, Muhs AG, Smudzin T, Williams JP, et al. Is there a favorable subset of patients with prostate cancer who develop oligometastases? Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1 janv 2004;58(1):3-10.

93. Sloka JS, Hollett PD, Mathews M. Cost-Effectiveness of Positron Emission Tomography in Breast Cancer. Mol Imaging Biol. sept 2005;7(5):351-60.

94. Smith AF, Hall PS, Hulme C, Dunn JA, McConkey CC, Rahman JK, et al. Cost-effectiveness analysis of PET-CT guided management for locally advanced head and neck cancer. Hall PS, Hulme C, Dunn JA, McConkey CC, Rahman JK, McCabe C, et al., éditeurs. Eur J Cancer. nov 2017;85:6-14.

95. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, Hussain A, Gittelman MC, Bilhartz DL, et al. Natural History of Rising Serum Prostate-Specific Antigen in Men With Castrate Nonmetastatic Prostate Cancer. J Clin Oncol. mai 2005;23(13):2918-25.

96. Søgaard R, Fischer BMB, Mortensen J, Højgaard L, Lassen U. Preoperative staging of lung cancer with PET/CT: cost-effectiveness evaluation alongside a randomized controlled trial. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mai 2011;38(5):802-9.

97. Sonnenberg FA, Beck JR. Markov models in medical decision making: a practical guide. Med Decis Making. déc 1993;13(4):322-38.

98. Soyka JD, Muster MA, Schmid DT, Seifert B, Schick U, Miralbell R, et al. Clinical impact of 18F-choline PET/CT in patients with recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. juin 2012;39(6):936-43.

99. Suh KJ, Kim KH, Kim R, Byun JM, Kim M, Park JH, et al. Costs and clinical outcomes of patients with diffuse large B-cell lymphoma in first remission: role of PET/CT surveillance. Korean J Intern Med. juill 2019;34(4):894-901.

100. Sweeney CJ, Chen Y-H, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med. 20 août 2015;373(8):737-46.

101. Tateishi U, Morita S, Taguri M, Shizukuishi K, Minamimoto R, Kawaguchi M, et al. A meta-analysis of (18)F-Fluoride positron emission tomography for assessment of metastatic bone tumor. Ann Nucl Med. août 2010;24(7):523-31.

102. Torvinen S, Färkkilä N, Sintonen H, Saarto T, Roine RP, Taari K. Health-related quality of life in prostate cancer. Acta Oncol. août 2013;52(6):1094-101.

103. Treglia G, Piccardo A, Imperiale A, Strobel K, Kaufmann PA, Prior JO, et al. Diagnostic performance of choline PET for detection of hyperfunctioning parathyroid glands in hyperparathyroidism: a systematic review and meta-analysis. Eur J Nucl Med Mol Imaging. mars 2019;46(3):751-65.

104. Trock BJ, Han M, Freedland SJ, Humphreys EB, DeWeese TL, Partin AW, et al. Prostate cancer-specific survival following salvage radiotherapy vs observation in men with biochemical recurrence after radical prostatectomy. JAMA. 18 juin 2008;299(23):2760-9.

105. Vande Berg BC, Malghem J, Lecouvet FE, Maldague B. Classification and detection of bone marrow lesions with magnetic resonance imaging. Skeletal Radiol. oct 1998;27(10):529-45.

106. Vanel D, Dromain C, Tardivon A. MRI of bone marrow disorders. Eur Radiol. 2000;10(2):224-9.

107. Wallace MB, Nietert PJ, Earle C, Krasna MJ, Hawes RH, Hoffman BJ, et al. An analysis of multiple staging management strategies for carcinoma of the esophagus: computed tomography, endoscopic ultrasound, positron emission tomography, and thoracoscopy/laparoscopy. Ann Thorac Surg. oct 2002;74(4):1026-32.

108. Wiering B, Adang EMM, van der Sijp JRM, Roumen RM, de Jong KP, Comans EFI, et al. Added value of positron emission tomography imaging in the surgical treatment of colorectal liver metastases. Nucl Med Commun. nov 2010;31(11):938-44.

109. Zacho HD, Nielsen JB, Afshar-Oromieh A, Haberkorn U, deSouza N, De Paepe K, et al. Prospective comparison of 68Ga-PSMA PET/CT, 18F-sodium fluoride PET/CT and diffusion weighted-MRI at for the detection of bone metastases in biochemically recurrent prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2018;45(11):1884-97.

110. Zeng X, Peng L, Tan C, Wang Y. Cost-effectiveness analysis of positron-emission tomography-computed tomography in preoperative staging for nonsmall-cell lung cancer with resected monometastatic disease. Medicine (Baltimore) [Internet]. 16 août 2019 [cité 10 mars 2020];98(33). Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6831239/

111. Zumsteg ZS, Spratt DE, Romesser PB, Pei X, Zhang Z, Polkinghorn W, et al. The natural history and predictors of outcome following biochemical relapse in the dose escalation era for prostate cancer patients undergoing definitive external beam radiotherapy. Eur Urol. juin 2015;67(6):1009-16.